

**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**FABRY HASTALIĞI'NDA SEMPTOM TARAMASI İLE TANI  
ALGORİTMASI OLUŞTURULMASI**

**Dr. Osman DURSUN**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2016**



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**

**FABRY HASTALIĞI'NDA SEMPTOM TARAMASI İLE TANI  
ALGORİTMASI OLUŞTURULMASI**

**Dr. Osman DURSUN**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. Selda Fatma BÜLBÜL**

**KIRIKKALE**

**2016**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 30/05/2016

Prof.Dr.Selda Fatma BÜLBÜL  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Didem ALİEFENDİOĞLU  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
Üye

Prof.Dr.Nur ARSLAN  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
Üye

## TEŞEKKÜR

*Hekimliğin öğrenilmesinde ana kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.*

*Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimliğiyle hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe bizlerle paylaşan, zorlu tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında desteğini esirgemeyen hocam Prof.Dr. Selda Bülbül'e,*

*Her türlü bilimsel katkı ve desteğini esirgemeyen, beni sabırlı ve anlayışlı yaklaşımlarıyla yönlendiren, daima teşvik ve özveride bulunan, üzerimde büyük emeği olan, ihtiyaç duyduğum her an bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yol gösteren hocalarım Prof.Dr. Didem Aliefendioğlu, Prof.Dr. Ayça Törel Ergür, Prof.Dr. Fulya Gülerman, Prof.Dr. Banu Çelikel Acar, Doç.Dr. Meryem Albayrak, Yrd.Doç.Dr. Cihat Şanlı, Prof.Dr. Yavuz Gürer ve Prof.Dr. Cüneyt Ensari'ye,*

*Beraber çalıştığım değerli uzmanlarıma ve asistan doktor arkadaşlarıma,*

*Asistanlığımın ilk zamanlarında engin tecrübelerini aktaran ve ustalığıyla hatırlayacağım kıdemli abim Ramazan Dulkadir'e,*

*Hayatım boyunca benden emeğini, sevgisini ve şefkatini esirgemeyen, bu yüzden kendimi çok şanslı hissettiren, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim Ailem'e,*

*Hayat mücadelesini birlikte göğüslediğimiz, zorluklarla dolu eğitim hayatında sürekli beni destekleyen sevgisi ile güç veren ve her zaman yanımda olan Eşim'e ve en kıymetli vaktini bana ayıran gülüşü herşeye değer biricik Oğlum'a*

*en içten teşekkürlerimi sunarım.*

**Dr. Osman DURSUN**

**Kırıkkale-2016**

## ÖZET

**DURSUN, O., Fabry Hastalığı'nda Semptom Taraması ile Tanı Algoritması Oluşturulması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale,2015.**

Fabry hastalığı, Gaucher hastalığından sonra en sık gözlenen, ilk bulgularını çocukluk döneminde veren, X'e bağlı genetik geçiş özelliği gösteren lizozomal depo hastalığıdır. Hastalığın tüm ırklarda ve etnik popülasyonlarda görülmesine karşın, olduğundan daha az tanı aldığı düşünülmektedir. Literatürde hastaların semptomlarının sorgulandığı, Fabry hastalığını düşündürecek semptomları olan bireylerin tarandığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KUTF)'ne herhangi bir şikayet ile başvuran hastalar Fabry hastalığı semptomları açısından sorgulanmış ve pozitif semptomları olanlar hastalık açısından taranmıştır.

Semptom sorgulanma listesinin oluşturulmasında Mayo Clinic tarafınca kullanılan Fabry Hastalığı Test Algoritması, Laney ve arkadaşları tarafınca yayınlanan Fabry Hastalığı Pratik Klavuzu ve literatürdeki büyük ölçekli Fabry çalışmalarından yararlanılmıştır. Hastanemize 2015 yılı son çeyreğinde başvuran 5160 hasta taranmış ve 681 hastadan kan alınmış olup, 5 hasta Fabry hastalığı tanısı almıştır.

Fabry hastalarının 1'inde (%20) p.A143T (c.427G>A), 4'ünde (%80) ise p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu tespit edilmiştir. Çalışma süresince aile öyküleri incelenebilen indeks olguların ailelerinde de benzer mutasyonların bulunduğu görülmüştür. Cinsiyete göre enzim düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenemezken mutasyon türü p.D313Y olan hastaların enzim düzeyleri p.A143T olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur. Hastalık riskinin yüksek olduğu semptom sayısına ulaşmak için yapılan ROC analizi yapılmış, kesim değeri 5.5 bulunmuştur. Bu değer için duyarlılık %90, seçicilik ise %75 bulunmuştur. Taramada genel olarak hastaların %0.73'ü, son dönem böbrek yetmezliği tanısı

alan hastaların ise %1.29'u Fabry hastalığı tanısı almıştır.

Global Fabry prevalansı göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızdaki hastalık oranı (5/681) oldukça yüksek bulunmuştur. Bu sonuç "Fabry hastalığı semptom sorgulama listesi" kullanılarak yapılacak daha kapsamlı çalışmaların gerektiğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Fabry hastalığı, tarama, prevalans, semptom



## ABSTRACT

**DURSUN, O., Making a diagnostic algorithm of Fabry disease with symptoms, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2015**

Fabry disease is the second most frequently observed X-linked lysosomal storage disease after Gaucher disease where the first findings are usually seen in childhood. Although the disease occurs similar in all racial and ethnic populations, it is thought that disease is underdiagnosed. In literature there is no research which is screening Fabry disease by questioning the symptoms of patients. Therefore, patients who admitted to Kirikkale University Faculty of Medicine Hospital was questioned for symptoms and screened for the Fabry disease.

Fabry Disease Testing Algorithm which is used by Mayo Clinic, Fabry Disease Practice Guideline which is published by Laney et al, and large-scale studies about Fabry's Disease were main resources for creation of the symptom questioning list. 5160 patients who were admitted to our hospital in the last quarter of 2015 were screened. Blood samples were taken from 681 patients and 5 were diagnosed with Fabry disease.

One patient (20%) had p.A143T (c.427G>A) mutation and four patients (80%) had p.D313Y (c.937G>T) mutation. Positive family histories for mutations were present that were examined through study period. Enzyme levels were significantly higher in patients who had p.D313Y mutation while there was no significant difference according to gender. ROC analysis was performed to determine the number of symptoms of the disease for high risk and cut-off value was found of 5.5. In general 0.73% of the patients and 1.29% of the end-stage renal failure patients had diagnosis of Fabry disease in the screening.



In our study, Fabry disease prevalence was found quite high according (5/681) to the global disease rate. These results shows that screening with more comprehensive studies via "Fabry disease symptoms inquiry list" may contribute more realistic information about Fabry disease and prevalence.

**Key words:** Fabry disease, screening, prevalence, symptoms



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER .....	x
TABLolar.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Lizozomal Depo Hastalıkları.....	3
2.2. Fabry Hastalığı .....	5
2.2.1. Epidemiyoloji .....	5
2.2.3. Patogenez.....	6
2.2.4. Klinik Bulgular .....	9
2.2.4. Fabry Hastalığında Moleküler Genetik .....	22
2.2.5. Tedavi.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
3.1.Çalışma Tanımlamaları.....	28
3.1.1.Semptom Sorgulama Listesi Oluşturulması.....	28
3.1.2. Çalışma Grubu .....	31
3.1.3 Hasta Kriterleri .....	32
3.2. Örnek Alınması ve Kullanılan Laboratuvar Sistemleri .....	32
3.2.1. Laboratuvar İncelemeleri .....	33
3.3. İstatistiksel Analiz .....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Demografik Özellikler .....	37
4.1.1. Araştırma Grubu .....	37
4.1.2. Fabry Hasta Grubu.....	38
4.2. Semptomatolojik Değerlendirme.....	39
4.2.1. Araştırma Grubu .....	39
4.2.2 Fabry Hasta Grubu.....	41

5. TARTIŞMA .....	53
6. SONUÇLAR .....	63
7. KAYNAKLAR.....	64



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>ERT</b>	: Enzim Replasman Tedavisi
<b>GİA</b>	: Geçici İskemik Atak
<b>GL-3</b>	: Globotriosilseramid
<b>GB-3</b>	: Globotriosilseramid
<b>OMIM</b>	: İnsan Mendelyan Kalıtım Veritabanı
<b>RFLP</b>	: Restriksiyon Fragman Uzunluk Polimorfizmi
<b>HGMD</b>	: İnsan Gen Mutasyon Veritabanı
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>GFR</b>	: Glomerül Filtrasyon Hızı
<b>OR</b>	: Otozomal Resesif
<b>RES</b>	: Retikuloendotelyal Sistem
<b>SDBY</b>	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
<b>SVH</b>	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
<b>XIST</b>	: X İnaktif Özel Transkript Geni
<b><math>\alpha</math>-Gal A</b>	: Alfa Galaktosidaz A
<b>tel</b>	: Telomer
<b>cen</b>	: Sentromer
<b>ins</b>	: İnsersiyon
<b>IVS</b>	: İntronik Değişiklik
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Glikosfingolipidlerin lizozomal katabolizması.....	4
Şekil 2. Fabry hastalığı ile organ tutulumları arasındaki zamansal ilişki.....	17
Şekil 3. Liyonizasyon Hipotezi'ne göre bir dişi bireyin erken embriyonik dönemde anne ya da babasından gelen herhangi bir X kromozomu inaktivasyonu .....	19
Şekil 4. İnsan X kromozomu üstünde Xq22.1 bandında yerleşen GLA geninin yerleşimi .....	23
Şekil 5. Yedi eksondan oluşan GLA geni üzerinde bugüne kadar saptanmış olan bazı mutasyonlar .....	24
Şekil 6. Araştırmada kullanılan Fabry hastalığı semptom sorgulama listesi.....	29
Şekil 7. Mayo Clinic Fabry hastalığı test algoritması.....	30
Şekil 8. Laney ve arkadaşlarının Fabry hastalığı tanı algoritması .....	31
Şekil 9. Araştırma grubunun cinsiyet dağılımı .....	37
Şekil 10. Fabry hasta grubunun başvuru şikayetlerinin dağılımı.....	41
Şekil 11. Birinci indeks olgunun soyağacı .....	44
Şekil 12. Dördüncü indeks olgunun soyağacı.....	44
Şekil 13. Beşinci indeks olgunun soyağacı .....	45
Şekil 14. Semptom sayısına göre çizilen ROC eğrisi .....	51

## TABLULAR

Tablo 1. Klasik ve atipik Fabry hastalığındaki tutulumlar .....	9
Tablo 2. PCR hazırlama protokolü .....	34
Tablo 3. PCR için termal döngü protokolü .....	34
Tablo 4. PCR ürünlerinin bant uzunlukları .....	35
Tablo 5. Sekanslama protokolü .....	35
Tablo 6. PCR ürünleri için termal döngü protokolü .....	36
Tablo 7. Fabry hasta grubunun antropometrik ölçümleri .....	38
Tablo 8. Araştırma grubunun hastaneye başvuru şikayetleri .....	39
Tablo 9. Araştırma grubunun hastaneye başvuruda semptomlarının dağılımı .....	39
Tablo 10. Araştırma grubunun semptom dağılımı ve aile öyküsü .....	40
Tablo 11. Hastaların cinsiyet özellikleri ile semptom ilişkisi .....	46
Tablo 12. Hasta grubu yaş, enzim miktarı ve semptom sayısı analizleri .....	47
Tablo 13. Hasta grubunun cinsiyet ve mutasyon özelliklerine göre enzim miktarları .....	48
Tablo 14. Fabry hasta grubunda mutasyon ile semptom sıklığı ilişkisi – 1 .....	50
Tablo 15. Fabry hasta grubunda mutasyon ile semptom sıklığı ilişkisi – 2 .....	50
Tablo 16. ROC eğrisi koordinatları .....	52
Tablo 17. ROC eğrisi ve altın standart tanı değerleri .....	52

## RESİMLER

Resim 1. Bir Fabry hastasında GL-3 birikimine bağlı tıkanmış coroner arterin ışık mikroskopik görüntüsü.....	6
Resim 2. Fabry hastalığında görülen renal patolojiler.....	8
Resim 3. Bir Fabry hastasının gluteal bölgesinde yaygın anjiokeratom.....	11
Resim 4. Bir Fabry hastasında korneal tutulum.....	12
Resim 5. Bir Fabry hastasının sol gözünde anterior kapsüler katatrakt.....	13
Resim 6. Bir Fabry hastasında retinal tutulum.....	13
Resim 7. Bir Fabry hastasında MRG koronal kesitte görülen kalp kası hipertrofisi...	14
Resim 8. Bir Fabry hastasında çoklu infarkt alanları ve orta serebral arter kanlanma alanında bir kistik lezyon.....	15
Resim 9. Bir Fabry hastasında renal biyopside glomerül hücrelerinde GL-3 birikimi.	16
Resim 10. Birinci hasta mutasyon analiz görüntüsü.....	42
Resim 11. İkinci hasta mutasyon analiz görüntüsü.....	42
Resim 12. Üçüncü hasta mutasyon analiz görüntüsü.....	42
Resim 13. Dördüncü hasta mutasyon analiz görüntüsü.....	43
Resim 14. Beşinci hasta mutasyon analiz görüntüsü.....	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lizozomal depo hastalıkları ortak bir patogeneze sahip olan hastalıklar grubudur. Tek tek incelendiklerinde nadir gözlemlenirler de, birlikte önemli bir kalıtsal metabolik hastalık grubunu oluştururlar. Anderson-Fabry hastalığı olarak da bilinen Fabry hastalığı [OMIM (İnsan Mendelyan kalıtım veritabanı) 301500] Gaucher hastalığından sonra en sık olarak gözlenen, ilk bulgularını çocukluk döneminde veren, X'e bağlı genetik geçiş özelliği gösteren lizozomal depo hastalığıdır. Hastalığın sıklığının beyaz ırkta 1/40.000 ile 1/117.000 arasında değiştiği düşünülmektedir (1, 2). İtalya'da yapılan bir yenidoğan tarama çalışmasında hastalığın insidansının 1/3.100 olduğu ve geç başlangıçlı ile klasik Fabry hastalığı oranının 11/1 olduğu saptanmıştır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan yenidoğan taramalarında bu oran 1/3000 ile 1/7800 arasında saptanmış; Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise erkek yenidoğan taramasında 1/1500 oran saptanmıştır (4).

Hastalığın tüm ırklarda ve etnik popülasyonlarda görülmesine karşın, olduğundan daha az tanı aldığı düşünülmektedir. Bunun nedenleri; hastalığın bulgularının başlangıçta özgün olmaması, nadir görülmesi nedeniyle tanının akla gelmemesi ve hastaların farklı tanımlar alması olarak sıralanabilir. Hollanda'da 366 Fabry hastasının incelendiği bir çalışmada, hastalığın ilk semptomunun ortaya çıkışından tanının konulmasına kadar geçen süre; erkeklerde ortalama 13,7 yıl, kadınlarda 16,3 yıl olarak gösterilmiştir (5).

Fabry hastalığında;  $\alpha$ -galaktosidaz A ( $\alpha$ -Gal A) enzim eksikliği nedeniyle globotriosilseramid (GL-3 veya GB-3) vücutta hücreler, doku ve organlarda ilerleyici şekilde depolanarak organ disfonksiyonuna yol açar (6). Tedavi edilmeyen olgularda 3. ila 5. dekatlarda renal fonksiyonların ilerleyici olarak bozulması ve SDBY (son dönem böbrek yetmezliği) meydana gelir. SDBY, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin esas nedenidir (7).



Hayatın ilerleyen dönemlerinde mortalite ve morbititeyi artıracak komplikasyonlar gelişmesine neden olan Fabry hastalığına erken tanı koyularak; tedaviye erken başlanması ve dolayısıyla oluşabilecek komplikasyonların erkenden önlenmesi sağlanabilir (8). Hastalık yaşam süresini erkeklerde yaklaşık olarak 20 yıl, kadınlarda ise 15 yıl kısaltmaktadır (9, 10).

Şimdiye kadar SDBY veya kardiyak hipertrofisi olan veya serebrovasküler olay geçirmiş olan birçok yüksek riskli hasta grubu Fabry hastalığı açısından taranmıştır. Birçok merkezde yenidoğan taraması yapılmıştır. Fakat literatürde hastaların semptomlarının sorgulandığı, Fabry hastalığını düşündürecek semptomları olan bireylerin tarandığı bir çalışma bulunmamaktadır.

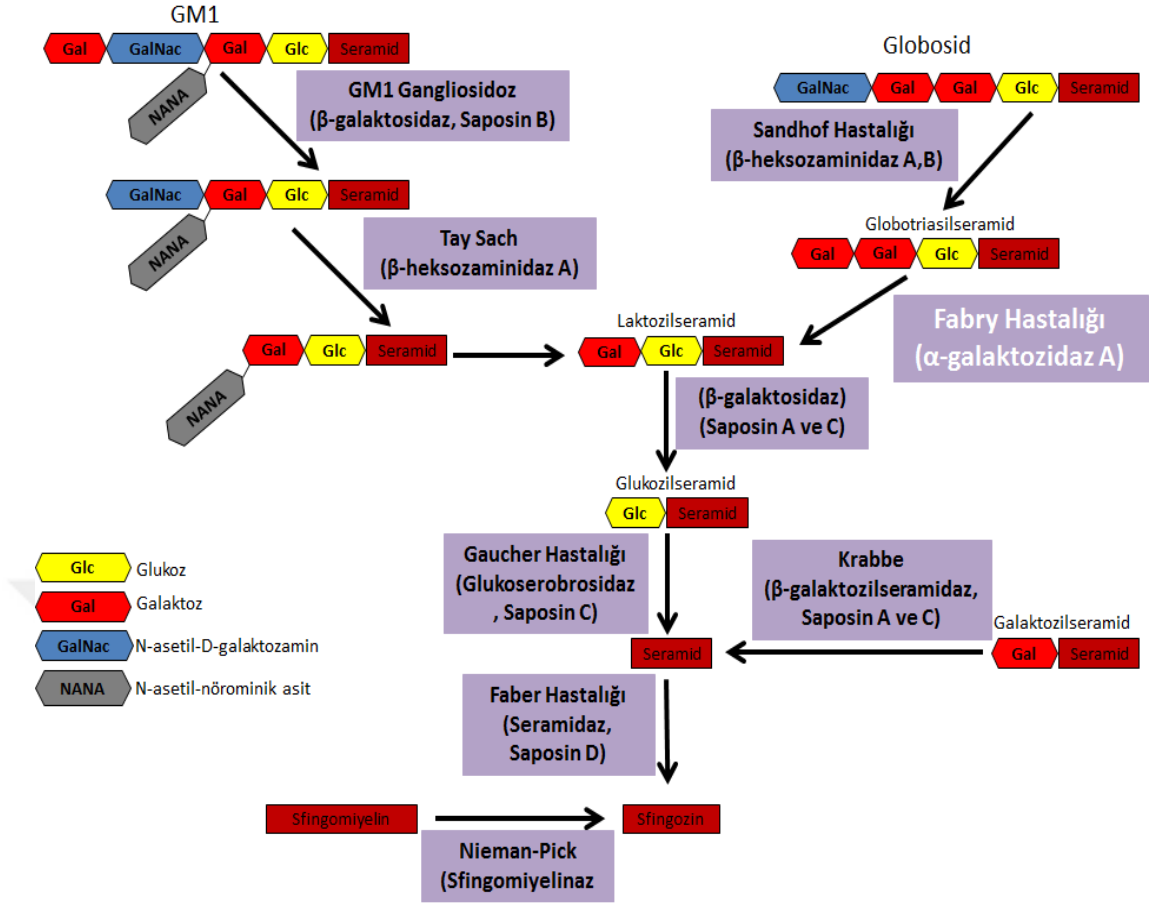
Bu çalışmada literatürdeki bilgiler ışığında Fabry Hastalığı semptom tarama listesi oluşturulmuş ve bu liste ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne herhangi bir şikayet ile başvuran hastalar Fabry hastalığı semptomları açısından sorgulanmış ve pozitif semptomları olanlar hastalık açısından taranmıştır. Çalışma ile Fabry hastalığı tanı algoritması oluşturmak ve farkındalığı artırmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Lizozomal Depo Hastalıkları

Organizmadaki homeostazın devamı için, hücre döngüsünün sağlanması ve çeşitli hücreyel komponentlerin metabolize edilerek parçalanması gerekmektedir. Organizmadaki bu döngünün büyük kısmı retikuloendotelyal sistem (RES) lizozomlarında gerçekleşmektedir. Lizozomlar, makromolekülleri hücre içinde kontrollü bir şekilde parçalayan, birçok hidrolitik enzimi içeren, membranla çevrili organellerdir. Sayıları 50'nin üzerinde olan ve genel olarak ortak bir patogenezi paylaşan lizozomal depo hastalıkları; özgün bir lizozomal enzimde, enzimin reseptöründe, aktivatör proteininde ya da taşıyıcı proteininde oluşan genetik bir hasara bağlı olarak substratın lizozomda birikmesi sonucu ortaya çıkan önemli bir metabolik hastalık grubudur (11, 12).

Lizozomal depo hastalıkları, biriken substratın türüne göre mukopolisakkaridozlar, oligosakkaridozlar, sfingolipidozlar, mukolipidozlar ve lipid depo hastalıkları olarak gruplandırılabilir. Sfingolipidozlar, en sık görülen lizozomal depo hastalığı alt grubudur (13, 14). Glikosfingolipidler, lizozomal hidrolazlar ve kofaktörü olan saposinler ya da diğer adıyla sfingolipid aktivatör proteinler tarafından katabolize edilirler. Sfingolipidozlarda, lizozomal enzim ya da saposin kodlayan genlerdeki mutasyonlar, katabolik yolakta metabolik bir duraksamaya neden olarak substratın lizozomda birikmesine neden olur (Şekil 1) (15,16).



**Şekil 1.** Glikosfingolipidlerin lizozomal katabolizması (enzimler ve aktivator proteinleri parantez içinde belirtilmiştir) (15)

Tüm sfingolipidozlar başlangıç yaşı, ilerleyişi ve ağırlığı ile heterojen bir kliniğe sahiptir. Kliniği belirleyen enzim ya da saposin kodlayan genlerdeki mutasyon tipi yanında diğer genetik ve çevresel faktörlerdir. X'e bağlı geçiş gösteren Fabry hastalığı ve Mukopolisakkaridoz Tip 2 dışında sfingolipidozların tümü otozomal resesif (OR) geçişlidir (15, 17). Yılda hemen hemen 9000 yeni olgunun katıldığı tahmin edilmektedir (15). Türkiye'de yapılan bir çalışmada sfingolipidoz görülme insidansı 100000 canlı doğumda 4615 olarak bildirilmiştir (18). Sfingolipidozların nadir görüldüklerinin ve yalnızca yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde semptom verdiklerinin düşünülmesi tanı koymada zorluklar yaşanmasına yol açmaktadır. Bu hastalık grubunun metabolik yolaktaki bozukluğun derecesine göre daha ileri yaşlarda da görülebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## 2.2. Fabry Hastalığı

Fabry hastalığı; ilk olarak 1898 yılında, Almanya’da Fabry ve Londra’da Anderson tarafından tanımlanmıştır (19). Fabry hastalığı  $\alpha$ -Gal A enzim eksikliğinden kaynaklanan, globotriosilseramidin (GL-3 veya GB-3) hücrelerin içinde ilerleyici olarak depolanmasıyla karakterize ve X’e bağlı kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. Klasik hastalık  $\alpha$ -Gal A enzim aktivitesinin % 1 den az olduğu erkek bireylerde görülür. Rastgele X inaktivasyonuna bağlı olarak heterozigot dişilerde de değişik derecelerde hastalık bulguları gözlenebilir. Glikosfingolipidlerin vasküler endotelial hücrelerde ve renal hücrelerde birikmesi ile başlangıçta hücrelerin temel işlevleri bozulur ve ilerleyen dönemde hücre ölümü ve inflamasyona ikincil yaşamsal organların fonksiyon bozukluğu gelişir. Genellikle çocukluk ve adölesan çağda ekstremitelerin periyodik ciddi ağrılı krizleri (akroparestezi), vasküler deri lezyonları (anjyokeratomlar), hipohidrozis şikayetleri ortaya çıkar; karakteristik korneal opasiteler ve proteinüri başlar. Tedavi edilmeyen olgularda 3. ila 5. dekatlarda renal fonksiyonların ilerleyici olarak bozulması ve SDBY meydana gelir. SDBY, kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin esas nedenini teşkil etmektedir (20).

### 2.2.1. Epidemiyoloji

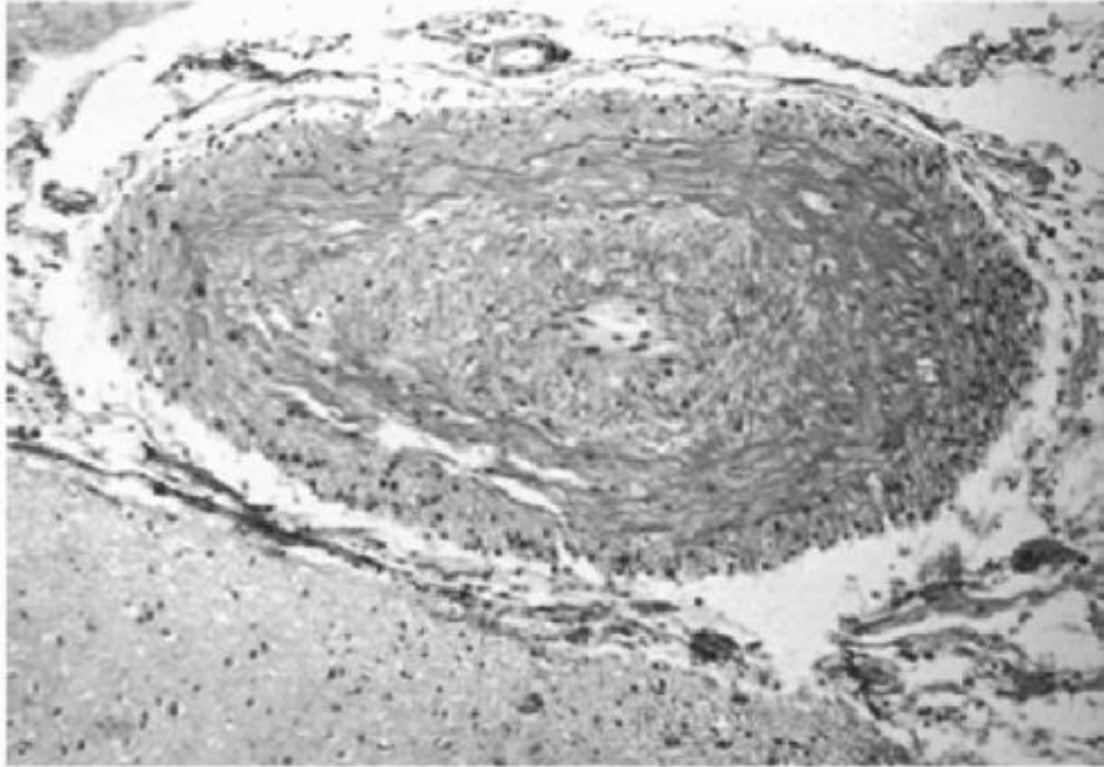
Hastalığın sıklığının beyaz ırkta 1/40.000 ile 1/117.000 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (1, 2). İtalya’da 37.100 erkek yenidoğanda yapılan bir taramada ise 11 geç başlangıçlı, bir klasik tip toplam 12 Fabry hastası saptanmışken (1/3.100) (3), Hollanda’da 238.000 erkek doğumda 1 Fabry hastası bildirilmiştir (5). Amerika Birleşik Devletleri’nde sıklık 1/3000 ile 1/7800 arasında saptanmış; Tayvan’da ise erkek yenidoğan taramasında 1/1500 sıklık saptanmıştır (4).

Ülkemizde hastalığın görülme sıklığı net bilinmemektedir. Yapılmış olgu bulma çalışmalarında SDBY olup renal replasman tedavisi alan hastalar taranmış ve sıklık %0,24 ve %0,1 olarak saptanmıştır (21, 22).

Nedeni bilinmeyen inme ya da açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi bulunan erkek hastalarda % 3-4 oranında Fabry hastalığı saptanmaktadır (23).

### 2.2.3. Patogenez

Fabry hastalığının temelinde,  $\alpha$ -Gal A enzim eksikliğine bağlı olarak GL-3 ve galaktosilseramid başta olmak üzere nötral glikosfingolipidlerin; öncelikle lizozomlarda ve zamanla hücre ve dokularda patolojik düzeyde ve ilerleyici depolanması yatmaktadır. Bu depolanma vasküler endotel, vasküler düz kas hücreleri ve perisitlerde belirgindir (Resim 1)(24).



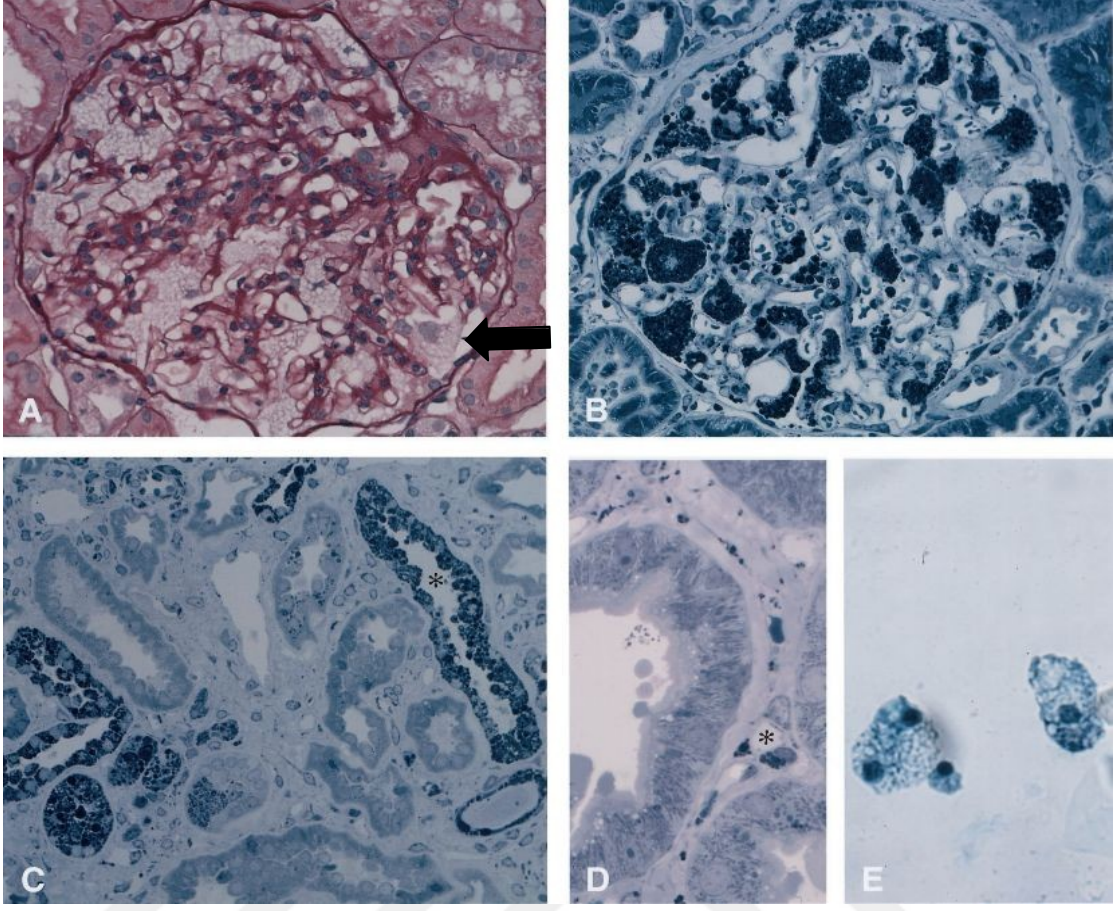
**Resim 1.** Bir Fabry hastasında GL-3 birikimine bağlı tıkanmış koroner arterin ışık mikroskopik görüntüsü (24).

Endotelde birikim olması sebebiyle dokularda iskemi ve infarkt meydana gelir (1, 10, 25). Hücre ve dokularda patolojik glikosfingolipid depolanması inflamasyon ve fibrozise neden olur. Otonomik ganglionlarda, renal glomerüler ve tubuler hücrelerde, kalp kası hücrelerinde ve kardiyak ileti sisteminde de GL-3 birikimi meydana gelir. Korneada da birikim olabilir; fakat klinik olarak genellikle sessizdir.

Kalp tutulumunda GL-3 kalbin tüm hücresel yapılarında birikir (miyositler, ileti sistemi hücreleri, valvular fibroblastlar, endotel hücreleri ve damarsal düz kas hücreleri). Ancak bu kronik birikimin toplam kalp kitlesinin yalnızca %1-2'si kadar olduğu halde bulgu vermesi apopitozis, nekrozis, fibrozis ve hipertrofi ile sonuçlanan diğer yolakların da aktive olduğunu düşündürür (26).

Serebrovasküler olay kalp kaynaklı embolizm yanında, damar duvarında glikolipid depolanmasına bağlı olarak koagülasyon yolağının aktive olması nedeniyle de meydana gelebilir (27). Fabry hastalığına bağlı bu durum beraberinde diğer tromboz risk faktörlerini taşıyan hastalarda daha ağır klinik tabloya yol açabilir (28). Tüm bunlara ek olarak Fabry hastalarında arteria carotis comminisin intimasında kalınlaşma, serebrovasküler otoregulasyonda anormallikler ve posterior serebral dolaşımdaki serebral hiperperfüzyona bağlı serebral dolaşımdaki bozulma, nörovasküler tutulum patogenezinde önemli bir role sahiptir (29, 30).

Fabry hastalarında GL-3, podositlerde, mesangial hücrelerde ve renal endotelde depolanması daha önce gösterilmiştir. Fakat bu kanıtlanmış olan patolojilerin böbrek hastalığı patogenezine nasıl katkıda bulunduğu henüz net olarak aydınlatılmış değildir. Vasküler endotelde depolanma damar tıkanıklığına neden olarak böbrek yetmezliğine giden glomeruloskleroza başlatır (Resim 2) (31,32).



**Resim 2.** Fabry hastalığında görülen renal patolojiler. A. Podositlerde glikolipid birikimi (ok) ve orta derecede mezengiyal depolanma (PAS boyası, x 80 büyütme). B. Glomeruler podositlerde glikolipid birikimi (Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). C. Distal tubullerdeki glikolipid inklüzyon cisimleri (yıldız) ve interstisiyel fibrozis (Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). D. Peritübuler endotelial kapiller hücrelerde glikolipid depolanması (yıldız; Toluidin mavisi boyası, x 80 büyütme). E. Bir Fabry hastasındaki vakuollü üriner sistem epitel hücreleri (Papanicolaou boyası x 160 büyütme) (32).

Podositlerde depolanma iyi gösterilmiş olmasına karşın bu patoloji proteinüri ile tam olarak ilişkili değildir. Yine benzer şekilde mezengiyal depolanma gösterilse de böbrek yetmezliğine nasıl katkısı olduğu tam olarak belli değildir (33).

## 2.2.4. Klinik Bulgular

Fabry hastalığı ağır klasik fenotipi ile karşımıza çıkabildiği gibi akroparestezi ve karakteristik cilt lezyonlarının olmadığı fakat SDBY, kardiyak tutulum ve geçici iskemik atakların (GİA) gözleendiği varyant form şeklinde de gözlenebilir (34-36) (Tablo 1).

Semptomların orataya çıktığı ortalama yaş erkeklerde 6; kızlarda ise 9'dur. İlk semptom, epizodik ve yanma tarzında olan el ve ayaklardaki ağrıdır. 2. sıklıkta görülen semptom ise gastrointestinal sisteme ait semptomlardır. Bu semptomların ortalama başlama yaşı erkeklerde 5; kızlarda ise 9,5 olarak saptanmıştır. Az terleme ve sıcağa tahammülsüzlük de hastalığın sık görülen diğer semptomlarıdır (37).

**Tablo 1.** Klasik ve Atipik Fabry hastalığındaki tutulumlar (38)

Tutulum	Klasik	Renal Varyant	Kardiyak Varyant
Başlangıç yaşı	4-8 y	>25 y	>40 y
Ortalama yaşam süresi	41 y	>60 y	>60 y
Anjiyokeratom	++	-	-
Akroparestezi	++	-/+	-
Hipohidrozis/anhidrozis	++	-/+	-
Korneal/lentiküler opasite	+	-	-
Kalp	SVH/Iskemi <sup>1</sup>	SVH	SVH/miyopati
Beyin	GİA <sup>2</sup> /inme	-	-
Böbrek	SDBY	SDBY <sup>3</sup>	Proteinuri
$\alpha$ -Gal A <sup>4</sup> enzim aktivitesi	<1%	>1%	>1%

1. SVH = sol ventrikülhipertrofisi

+ = Var

2. GİA = geçici iskemik atak

3. SDBY= son dönem böbrek yetmezliği

-- = Yok

4.  $\alpha$ -Gal A= $\alpha$ -Galaktosidaz A



### 2.2.4.1. Klasik Fabry Hastalığı

#### Erkek Olgular

Erkek klasik Fabry hastalarında klinik bulgular esas olarak GL-3'ün vasküler endotelde depolanması sonucu ortaya çıkar (25).

Hastalık çocukluk ve adölesan döneminde, ekstremitelerin ciddi ağrılı krizleriyle giden akroparestezi, vasküler kütanöz lezyonlar (anjyokeratomlar), sıcağa tahammülsüzlük, hipohidrozis ve karakteristik korneal, lentiküler opasiteler ile başlar. Proteinürinin erken başlamasına karşın renal yetmezlik hayatın 3. ila 5. dekatları arasında oluşur. Ölüm çoğunlukla renal hastalık komplikasyonları, kardiyak tutulum ve/veya serebrovasküler hastalık nedeniyle meydana gelir.

**Anjyokeratom:** Anjyokeratomlar cildin yüzeysel tabakalarında görülen, ayrı ayrı noktasal beneklenmeler tarzında koyu kırmızı ve mavi-siyah damarsal genişlemelerdir. Bu lezyonlar cilt ile aynı seviyede ya da biraz ciltten kabarık olabilir. Basmakla solmazlar ve geniş lezyonlarda hiperkeratoz olabilir. Lezyonlar genellikle bilateral simetrik olarak küme halinde umblikus ve dizler arasında, kalçalarda, anüsde, sırtta, peniste, skrotumda görülür. Ayrıca ağız mukozası, konjuktiva ve diğer mukozaların da tutulumu görülebilir (Resim 3). Anjyokeratomlar Fabry hastalığının erken bulgularından birisidir. Bu lezyonların genişliği ve sayıları yaş arttıkça artar. Hastalıktan etkilenmiş 714 bireyden (345 erkek, 369 kadın) sağlanan bilgiler eşliğinde bu lezyonların erkeklerin %66'sında kadınların % 36'sında görüldüğü söylenebilir (39, 40). Klasik Fabry hastası olup sadece cilt lezyonları olan hastalar rapor edilmiştir. Bu açıdan özellikle umblikus, skrotum muayenesi önem taşımaktadır.



**Resim 3.** Bir Fabry hastasının gluteal bölgesinde yaygın anjiyokeratom (7)

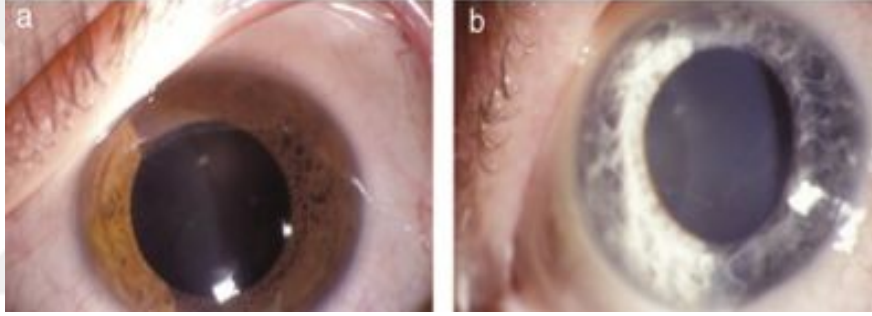
**Ağrı (akroparestezi):** Çocukluk ve erken adölesan dönemlerinde ekstremitelerin distalinde ağrı atakları gözlenebilir ve klinik olarak hastalığın başladığının habercisi olarak kabul edilebilir. Bu ağrılı krizler dakikalar ile günler arasında değişen sürelerde olmakla birlikte egzersiz, yorgunluk, duygusal stres ve ısı değişiklikleri ile de tetiklenebilir. Ağrı genellikle ekstremitelerin proksimal kısımlarına ve vücudun diğer kısımlarına yayılır. Abdominal ağrı ve yan ağrısı renal kolik veya apandisit taklit edebilir.

Ağrılı krizlerin sıklık ve ciddiyeti yaş ile artar ve bazı hastalarda intihar etme düşüncesi dahi oluşabilir.

Akroparestezilerin nedeni periferik ve otonom sinir sisteminde glikosfingolipid depolanması nedeni ile küçük liflerin hasar görmesidir (41).

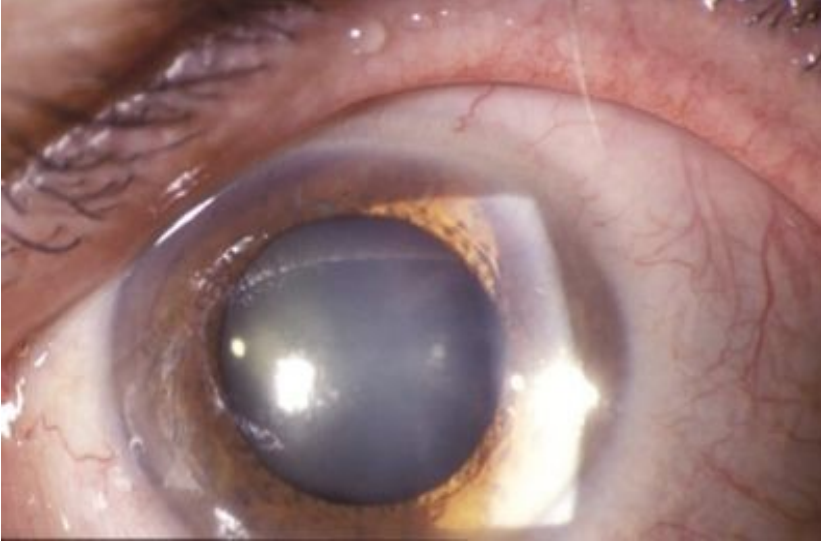
**Anhidrozis:** Anhidrozis veya daha sıklıkla hipohidrozis erken ve sabit bir bulgudur. Hipohidrozis Fabry hastalarından kadınların % 12'sinde, erkeklerin % 6.4'ünde görülür (42).

**Göz tutulumu:** Göz tutulumu kornea, lens, retina ve konjuktivayı içerir. Heterozigot kadınlarda ve etkilenmiş erkek hastalarda “kornea vertisilata” olarak isimlendirilen korneal opasite bulunur (Resim 4) (43). En erken korneal lezyon subepitelyal tabakada diffüz bulanıklık oluşmasıdır. Opasiteler korneanın merkezinden periferine doğru sarmal şerit şeklinde uzanırlar. Kornea vertisilata oftalmolojik inceleme yapılmış Fabry hastalarından; kadınlarda % 77, erkeklerde % 73 oranında görülür (44). En erken 6 aylık bir sütçocuğunda tespit edilmiştir (44).



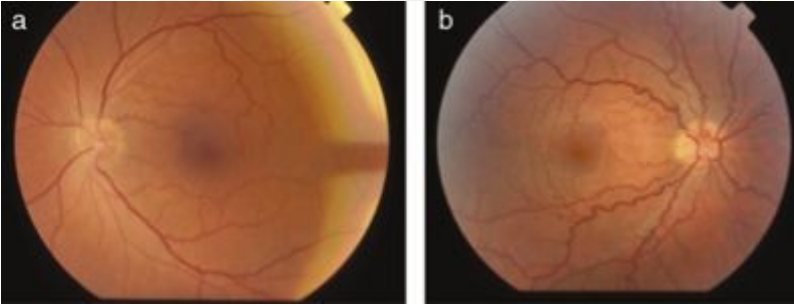
**Resim 4:** Bir Fabry hastasında hastalığa bağlı korneal tutulum. Hafif (a) ve ağır (b) düzeyde kornea vertisilata (korneanın merkezinden korneanın dışına doğru ışınal tarzda uzanım gösteren çizgisel opasiteler) (43).

Lentiküler değişiklikler etkilenmiş erkeklerin % 30'unda anterior kapsüler (Resim 5) veya supkapsüler depozit olarak karşımıza çıkar. Bu patognomonik bulgu “Fabry Kataraktı” olarak isimlendirilir.



**Resim 5.** Bir Fabry hastasının sol gözünde anterior kapsüler katarakt (43)

Konjunktival ve retinal damarlarda anevrizmal dilatasyon ve aşırı kıvrılmalar izlenebilir (Resim 6) (43,44).



**Resim 6.** Bir Fabry hastasında retinal tutulum. Retinal arter ve venlerde genellikle arka kutupta görülen hafif (a) ve orta (b) derecede kıvrımlanma (43)

**Kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler hastalık:** Daha çok orta yaşlı klasik fenotipe sahip erkek hastalarda görülür. Renal yetmezliğin transplant ya da diyaliz ile tedavi edilmesiyle; ilerleyici kardiyovasküler tutulum mortalite ve morbiditenin esas nedenini oluşturur.

Mitral yetmezlik çocukluk ya da adölesan dönemde görülebilir. Sol ventriküler dilatasyon ve kapak tutulumları erken bulgular olarak karşımıza çıkmaktadırlar.

ST segment değişiklikleri, T dalga inversiyonu, kısa PR intervali, intermitan supraventriküler taşikardi gibi disritmiler ileti sisteminin infiltrasyonu nedeniyle oluşabilirler.

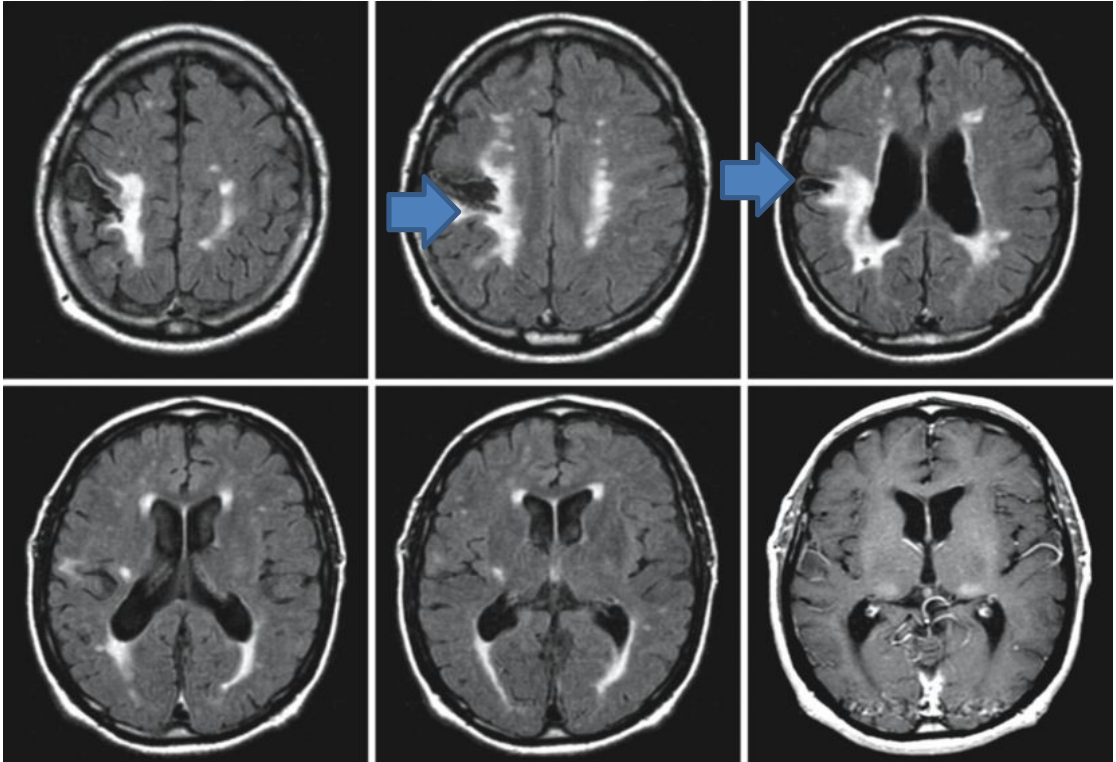
Miyokardiyal depolanma sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Sol ventrikül ve interventriküler septum hipertrofisi ilerleyicidir ve hipertrofik kardiyomyopatiyi andırır ve ek olarak erkeklerde kadınlardan daha erken yaşlarda görülür (Resim 7) (45, 46).



**Resim 7.** Bir Fabry hastasında abdominal MRG koronal kesitte görülen kalp kasi hipertrofisi (46).

Çoğunluğu yetişkin olan 714 Fabry hastasında anjina, çarpıntı, disritmi ve dispne bulguları erkeklerin %23-27'sinde, kadınların ise %22-25'inde görülmüştür (47). Hipertansiyon, anjina pektoris, miyokardiyal iskemi ve infarkt, konjestif kalp yetmezliği ve ciddi mitral yetmezlik geç kardiyak bulgular olarak karşımıza çıkarlar. Hipertansiyon ise Fabry hastası erkeklerde % 50, kadınlarda ise % 40'dan fazla oranlarda saptanabilmektedir (48).

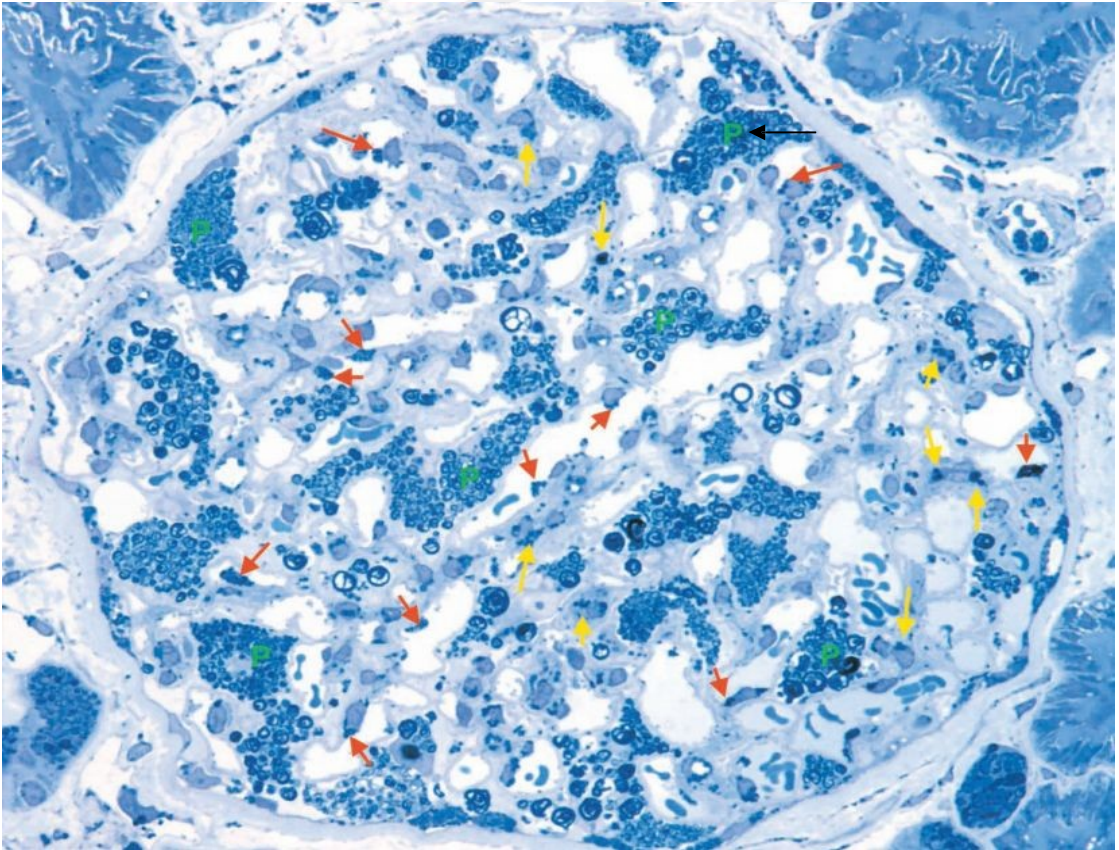
**Serebrovasküler tutulum:** Fabry hastalarında multifokal küçük damar tutulumuna bağlı olarak, tromboz, GİA, baziller arter anevrizması, konvulziyonlar, hemipleji, hemianestezi, afazi ve serebral kanama meydana gelebilir (Resim 8) (49). Hastaların % 13'ünde GİA meydana gelir (erkeklerde % 15, kadınlarda % 13) (50). Almanya'dan bir çalışmada kriptojenik inme olan 432 erkek bireyin 21'inde ve 289 kadın bireyin 7'sinde GLA mutasyonu saptanmıştır.



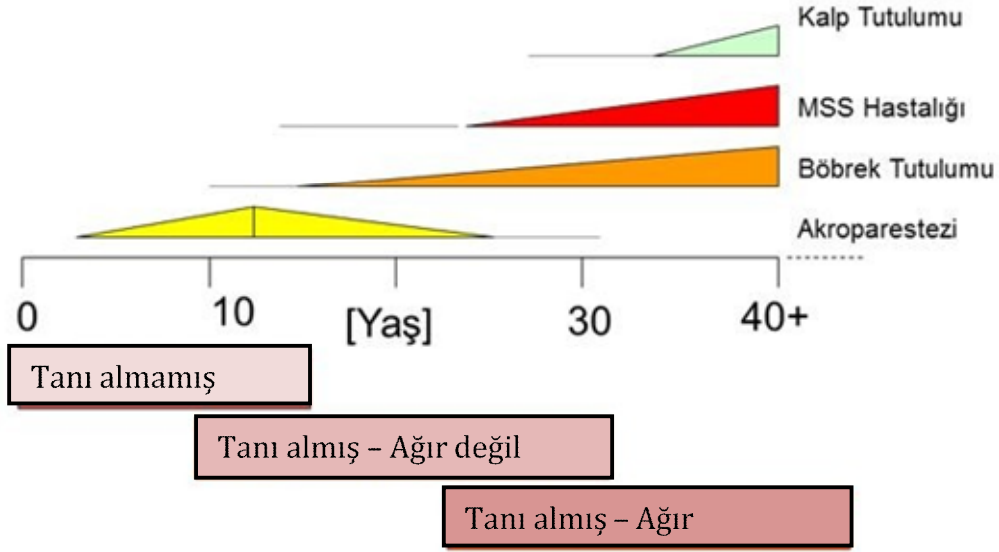
**Resim 8.** Bir Fabry hastasında çoklu infarkt alanlarının ve orta serebral arter kanlanma alanında bir kistik lezyonun (mavi ok) görüldüğü T1 ağırlıklı kranyal manyetik rezonans görüntüleri (51).

**Renal tutulum:** Fabry hastalığı, böbreklerde ilerleyici glikosfingolipid birikimi, azotemi ve renal yetmezliğe yol açar (Resim 9).

Fabry hastalığında çocukluk ve adölesan dönem boyunca idrar sedimentinde protein, eritrosit, yağ damlacıkları bulunurken karakteristik “Malta Haçı” görünümleri de saptanabilir. Proteinüri ve tubuler reabsorbsiyon, sekresyon ve ekskresyondaki bozulma zamanla ilerler ve sonuç olarak poliüri ve nadiren de olsa diyabet insipit benzeri durum gelişebilir. SDBY 2. dekatta da bildirilmiş olmasına karşın renal fonksiyonlardaki bozulma ve azotemi genellikle hayatın 3 ile 5. dekatlarında meydana gelir (Şekil 2). Renal replasman tedavisi almayan hastalarda ölüm genellikle böbrek yetmezliği nedeniyle olur.



**Resim 9.** Bir Fabry hastasında renal biyopside glomerül hücrelerindeki GL-3 birikimi; kırmızı oklar endotelial birikimi, sarı oklar mezengial birikimi, siyah ok podositlerdeki birikimi göstermektedir. (x 40 büyütme) (52)



Şekil 2. Fabry hastalığı ile organ tutulumları arasındaki zamansal ilişki (25)

**Gastrointestinal Sistem:** Fabry hastalığı, barsakta kılcal damarlarda ve otonomik ganglionlarda olan glikosifingolipid birikimi sonucu episodik diyare, bulantı, kusma, kramp tarzında karın ağrısı ve/veya intestinal malabsorpsiyona neden olur (53). Radyografik değerlendirmeler ile ödematöz kalınlaşmış kolonik katlantılar, ince barsakta dilatasyon ve kolonda haustrasyon kaybı gösterilebilir (38).

**Solunum Sistemi:** Olgularda kronik bronşit, hışıltı ve dispne şeklinde pulmoner tutulum gözlenebilir. Kardiyak ve renal tutulum olmadan primer pulmoner tutulum tanımlanmıştır. Bu hastalarda çoğunlukla obstrüktif tipte solunum fonksiyon testi bulguları görülür. Ancak erkek hastalarda restriktif tipte de solunum fonksiyon testi bulguları olabilir (54).

**Vasküler:** Adölesan dönemde hipoproteinemi olmaksızın alt ekstremitelerde gode bırakan ödem ve varisler görülebilir. Başlangıçta gode bırakan ödem geri dönüşümlü olsa da lenf damarları ve lenf nodlarında progresif glikosifingolipid birikimi zamanla tedavisi güç lenfödem oluşmasına neden olur. Ayrıca varikozel, hemoroid ve priapizm de bildirilmiştir (39).



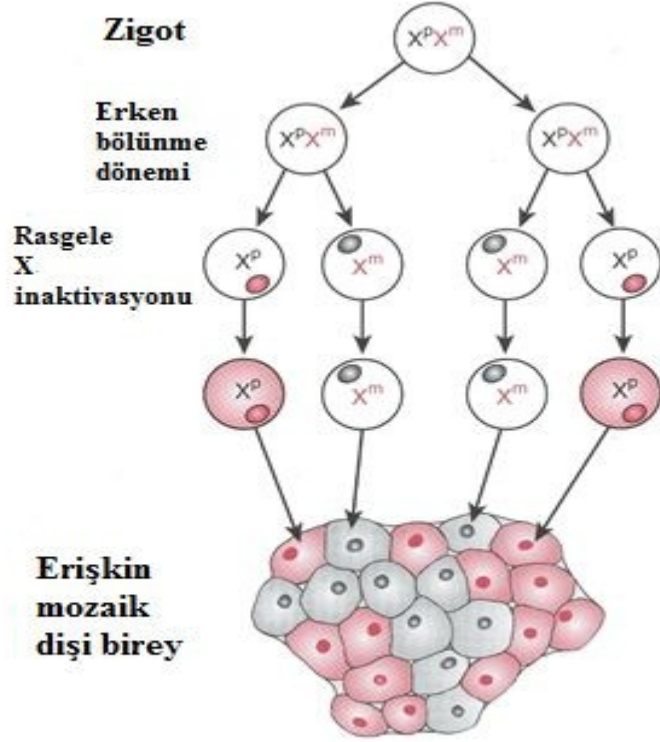
**VIII. Kranial sinir tutulumu:** Yüksek frekanslı işitme kaybı, tinnitus ve baş dönmesi bildirilmiştir (55).

**Psikolojik Tutulum:** Hastalıktan etkilenmiş bireylerde depresyon, anksiyete, ciddi yoksunluk ve hayat kalitesini etkileyecek psikolojik sıkıntılar bildirilmiştir.

### **Heterozigot (Taşıyıcı) Kadınlar**

Heterozigot dişilerde hastalığın klinik spektrumu asemptomatik normal yaşam süren bireyler ile yaygın olarak sistem tutulumu gözlenen erkek bireylerin kliniği arasında değişkenlik göstermektedir. Heterozigot dişilerdeki klinik varyasyon rastgele X kromozom inaktivasyonu (Liyonizasyon Hipotezi) ile açıklanır (39).

X kromozom inaktivasyonu dişilerde her hücredeki X kromozomundan birinin rastgele inaktive edilmesidir. X inaktivasyonunun mekanizması, DNA metilasyonudur ve X inaktivasyon merkezince denetlenir (Şekil 3) (56). Bu bölgede inaktivasyondan sorumlu olan XIST (X inaktif özel transkript) geni, Xq13 bölgesindedir. Mutasyon içermeyen GLA gen kopyasını taşıyan ve inaktive edilen X kromozomunun miktarına göre organın hastalıktan etkilenmesi belirlenir.



**Şekil 3.** Liyonzasyon Hipotezi'ne göre bir dişi bireyin erken embriyonik dönemde anne ya da babasından gelen herhangi bir X kromozomu inaktive edilir. Erken embriyonik dönemde olan bu inaktivasyon rastgele olarak meydana gelir. X kromozomu inaktive olan hücrelerin çoğalmasıyla meydana gelen doku ve organlarda hep aynı X kromozomu inaktive olmuştur. Böylelikle erişkin dişi bireyde farklı X kromozomlarının inaktive olduğu mozaik yapı söz konusudur. (xp: babadan gelen x kromozomu, xm: anneden gelen x kromozomu) (56)

Bir ailede bulunan heterozigot taşıyıcı kadınlar; genellikle, aynı ailedeki etkilenmiş erkek hastalardan daha iyi klinik gösterirler.

Karakteristik olarak hafif klinik tutulumda izole olarak kornea vertisilata (%70-90), görmeyi etkilemeyen lentiküler opasiteler, ağırlı ekstremiteler (akroparestezi) (%50-90), anjiyokeratomlar (%10-50) ve hipohidrozis görülür. Taşıyıcılarda kronik karın ağrısı ve diyare görülebilir (57).

Taşıyıcılarda ilerleyen yaşlarda sol kalp hipertrofisi ve kalp kapak hastalıkları görülebilir. Daha ağır tutulumda ise ileri derecede sol kalp hipertrofisi, kardiyomegali, miyokardiyal iskemik ve infarkt, kardiyak aritmiler, iskemik ataklar, inme ve SDBY görülür (58-60). İnme ve iskemik atak şeklinde görülen serebrovasküler hastalık, hastalığın mikrovasküler patolojisi ile uyumludur (9, 61, 62).

Heterozigot hastalardaki renal bulgular ise izostenüri, proteinüri ve eritrosit, lökosit, granüler-hyalin kristallerin olduğu idrar sedimenti şeklinde görülür. Amerika ve Avrupa diyaliz ve transplantasyon arşivlerine göre taşıyıcıların % 10'unda diyaliz ya da transplantasyon gerektirecek renal yetmezlik gelişmiştir.

Yoksunluk, konsantrasyon bozukluğu, intihara eğilim ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar da heterozigot bireylerde bildirilmiştir (63).

### **2.2.3.1. Fabry Hastalığının atipik varyantları**

Klasik Fabry hastalarının hastalıktan ciddi olarak etkilendikleri yaşlarda oldukları halde, halen bulgu vermeyen Fabry olguları da bildirilmiştir. Bu hastalarda klasik Fabry hastalarının aksine rezidüel  $\alpha$ -Gal A enzim aktivitesi saptanabilir düzeydedir. Kalp, böbrek ya da her ikisinin birden etkilendiği, daha geç bulgu veren veya rastlantısal olarak saptanan bu Fabry hastalığı tipine "Varyant Fabry Hastalığı" denir (64-67).

Kardiyak varyant 6 ile 8. dekata kadar bulgu vermemekle birlikte bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, mitral yetmezlik ve/veya kardiyomiyopati görülür. Çoğu hasta hipertrofik kardiyomiyopati etyolojisine yönelik tetkik edildiğinde saptanır. Bu hastalarda eşlik eden böbrek tutulumu olabilir. Kalp MRG'de arka duvarda artmış ga dolinyum tutulumu ve genişleme saptanabilir. Post mortem çalışmalarda kalbin arka duvarında fibrozis dikkati çekmektedir (68).

Geç başlangıçlı hipertrofik kardiyomyopati erkek hastalar incelendiğinde hastaların % 6.3'ünün 40 ya da daha küçük yaşlarda olduğu saptanmış ayrıca bu hastaların % 1.4'ünde düşük  $\alpha$ -Gal A enzim aktivitesi ve GLA gen mutasyonu saptanmıştır (36). Fabry hastalığında kardiyak varyant erkek bireylerin yanı sıra kadınlarda da gözlenmektedir (46, 69).

Renal varyant hastalar ise genellikle kronik glomerulonefrit olarak yanlış tanı almış ve kronik hemodiyaliz tedavisi uygulanan SDBY'deki hastalardır. Hemodiyaliz hastaları ile yapılmış bir çalışmada saptanan altı Fabry hastasının beşinde; anjiyokeratom, akroparestezi, hipohidrozis veya korneal opasite olduğu gösterilmiştir (35). Renal varyant hastalarda klasik Fabry hastalığının erken semptomları genellikle görülmez ve bu hastalar tanı almayabilirler. Bu nedenle böbrek yetmezliği etyolojisi bilinmeyen ve aydınlatılmamış hemodiyaliz ya da renal transplant hastalarında Fabry hastalığı araştırılmalıdır.

### 2.2.3.2. Tanı

Fabry hastalığının tanısı için en güvenilir tanı metodu erkek hastalarda plazmada, lökositlerde ya da fibroblast kültüründe  $\alpha$ -Gal A enzim aktivitesinin düşüklüğünü göstermektir. Kadınlarda ise enzim aktivitesinin düşüklüğü taşıyıcılık için tanısalsam da tutulum yaygınlığı ve hastalık prognozu hakkında bilgi vermemektedir. Ek olarak taşıyıcı kadınlarda enzim aktivitesi normal olarak saptanabilir. Bu yüzden kadınlarda en güvenilir yöntem GLA geninde moleküler analiz uygulanmasıdır (7).

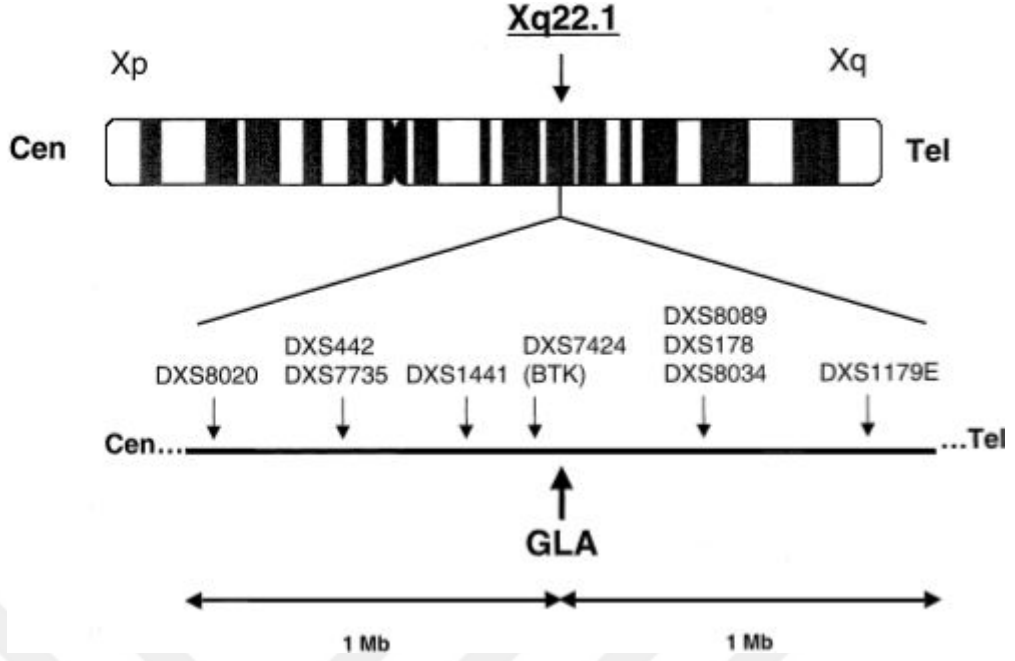
GLA geni Fabry hastalığıyla ilişkili olduğu bilinen tek gendir. Etkilenen erkek ve kadın bireylerin hemen tamamında GLA gen mutasyonu saptanabilir.

Globotriosilseramid (GB-3 veya GL-3) düzey takibi tedavinin etkinliğinin belirlenmesi açısından faydalı olabilir (70).

Genetik analiz ile tanı kesin olarak konulur. Mutasyon taraması ve dizi analizi ile GLA genindeki mutasyonların hemen hemen tümü saptanabilmektedir (71). Delesyon testleri ise özellikle heterozigot bayanlardaki eksonik ve tüm gen delesyonlarının saptanması için kullanılmaktadır.

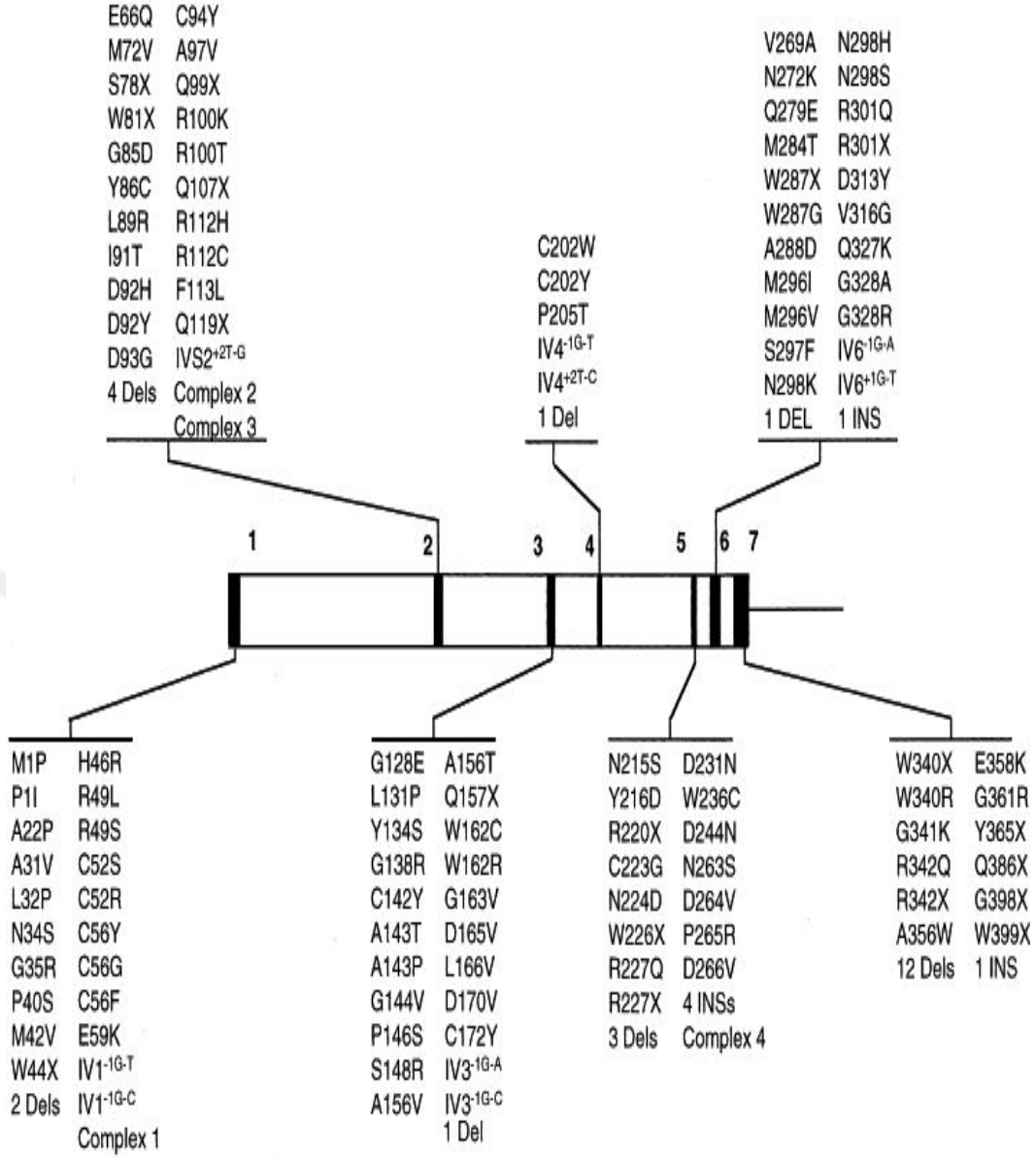
### 2.2.4. Fabry Hastalığında Moleküler Genetik

Fabry hastalığı X'e bağlı kalıtım gösterir. Eksikliği Fabry hastalığı (OMIM 301500) ile sonuçlanan  $\alpha$ -Gal A enzimi, GLA geni (EC 3.2.1.22) tarafından kodlanır. İnsan  $\alpha$ -Gal A enzimini kodlayan genin bulunması ve parça parça izolasyonu ile Fabry hastalığı daha anlaşılır hale gelmiştir. Komplementer DNA'nın (cDNA) bütünü sinyal peptid ile birlikte enzimin öncülünün primer yapısını da kodlamaktadır (72, 73). İnsitu hibridizasyon ve restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) çalışmaları, GLA geninin X kromozomunun Xq22.1 bölgesine haritalanmasını sağlamıştır (74, 75). GLA geni Xq22 gen lokusunda bulunur ve 7 ekson içermektedir. GLA geni 1290 bazdan oluşur ve 429 amino asiti kodlamaktadır (Şekil 4) (76).



**Şekil 4.** İnsan X kromozomu üstünde Xq22.1 bandında yerleşen GLA geninin yerleşimi ve bazı göstergeler (100). Tel: Telomer, Cen: Sentromer

İnsan Gen Mutasyon Veritabanı'nda (HGMD) şu ana kadar 600 den fazla mutasyonun tanımlandığı görülmektedir (Şekil 5) (76). Mutasyonların pek çoğunun ailelere özel olduğu görülmüştür. Fabry hastalığı bulunan bir ailedeki mutasyonun tanımlanması, mutasyon bulunan diğer aile bireylerinin de erken saptanmasına olanak sağlamaktadır.



**Şekil 5.** Yedi eksondan oluşan GLA geni üzerinde bugüne kadar saptanmış olan bazı mutasyonların şematik olarak gösterilmesi (76). İns: insersiyon; a: delesyon IVS: intronik değişiklik

Klasik Fabry fenotipi olan erkek hastalarda çok çeşitli GLA mutasyonları saptanmıştır. Bu mutasyonlar küçük gen yeniden yapılanmaları, insersiyon ve yanlış anlamlı- anlamsız mutasyonlardır (77-80).

HGMD de kayıtlı 600 den fazla mutasyonun %71.6'sı yanlış anlamlı veya anlamsız mutasyon, % 6.5'i RNA işleme defekti ve % 21.9'u büyük ya da küçük gen yeniden yapılanmalarıdır.





### 2.2.5. Tedavi

Hastalığın en etkin tedavisi enzim replasman tedavisidir (ERT). Enzim replasman tedavisi Avrupa'da 2001, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 2003 yılında onay almıştır (7). Avrupa'da iki enzim preparatı mevcuttur. Agalsidaz alfa (Replagal®) insan hücrelerinden, agalsidaz beta (Fabrazyme®) ise hamster over hücrelerinden üretilmiştir. İki preparat arasında fonksiyonel açıdan anlamlı fark gösterilememiştir (81). Tek merkezli, çift kör, plasebo kontrollü faz II çalışmasında, ağrısı olan 26 hastanın her birine her iki haftada bir 0.2 mg/kg agalsidaz alfa ve plasebo 12 doz olarak verilmiş ve enzim verilenlerde ağrıda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Enzim ile tedavi edilen olgularda plasma GL-3 konsantrasyonunda % 50 oranında azalma, kardiyak fonksiyonda ve renal fonksiyon testlerinde önemli oranda düzelme saptanmıştır (82). Avrupa'dan yapılan bir çalışmada 15 etkilenmiş kadın hastada 55 haftaya kadar ERT uygulamasının güvenli ve tolere edilebilir olduğu gösterilmiştir (83). Agalsidaz beta ile ilgili olarak faz 3, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada enzim verilen hastalarda (2 haftada bir 1mg/kg 11 doz) plasebodan farklı olarak böbrek, kalp ve cilt endotelial hücrelerinden GL-3'ün temizlendiği saptanmıştır (83, 84). Orta-ağır böbrek yetmezliği olan 76 Fabry hastasının alındığı çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada agalsidaz betanın renal yetmezlikte klinik yararı gösterilmiştir (85). ERT ile kardiyak fonksiyonlarda da düzelme olduğu gösterilmiştir (86). ERT ile Fabry hastalığına bağlı nöropatide düzelme olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (87, 88). ERT'nin iştih kaybı ve ısı disregulasyonunda da iyileşme sağladığı (89, 90) ve hayat kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (91). Enzim replasman tedavisi çocuk hastalarda da güvenli bulunmuştur (74). Yapılan bir çalışmada ise; sol ventrikül kitlesinde azalma, glomerüler filtrasyon hızı ve proteinüride düzelme açısından agalsidaz alfa ve agalsidaz beta arasında anlamlı fark bulunamamıştır (80). Bunlara karşın günümüze kadar Fabry hastalığında; anjiyokeratom, lenfödem, demans ve disritminin ERT'den yarar gördüğünü gösteren çalışma henüz bulunmamaktadır (92).

Erkek Fabry hastalarında tanı konduğu andan itibaren ERT'nin başlanması önerilmektedir. Ayrıca hayati organ tutulumu olan kadın taşıyıcılarda da ERT'nin verilmesi önerilmektedir (24,77).

Böbrek transplantasyonu olmuş olan hastalar da nakil sonrası hastalığın özellikle beyin ve kalp üzerindeki etkilerini önlemek için enzim tedavisi almalıdırlar (92).

Fabry hastalarında ERT yanında hastalığa bağlı komplikasyonların tedavisi ve profilaksisi yapılmalıdır. Renovasküler hastalık, iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalık profilaksisi normal populasyon ile aynıdır. Proteinüri, ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokerleri ile tedavi edilebilir (93). Kan basıncı ve lipid düzeyleri düzenlenmeli; asetilsalisilik asit ve klopidogrel gibi diğer anti-platelet ajanlar inme profilaksisinde kullanılmalıdır (24).

Fabry hastalığına bağlı akroparesteziler hastaların yaşam kalitelerini önemli oranda düşürmektedir. Etkilenmiş erkek hastalarda ve taşıyıcılarda düşük doz difenilhidantoin ağrılı krizlerin sıklık ve şiddetini azaltır. Karbamazepin de benzer etkilere sahiptir. Bu iki ilacın kombinasyonu ağrılı krizlerin sıklık ve şiddetini büyük oranda azaltır. Difenilhidantoinin potansiyel yan etkisi gingiva hipertrofisi iken karbamazepinde doz bağımlı otonomik yan etkiler (üriner retansiyon, kusma, bulantı) ortaya çıkar. Gabapentinin de ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (94).

Şaperonlar, proteinlerin katlanarak üç boyutlu hale gelmesinde rol oynayan yardımcı proteinlerdir. Farmakolojik şaperonlar oral olarak kullanılabilen, tüm hücrelere özellikle beyin dokusuna iyi yayılım gösteren düşük moleküler ağırlıklı moleküllerdir. Lizozom içinde enzim aktivitesini düzenleyerek birikmiş substratın temizlenmesini sağlarlar (95).

AT1001 adlı şaperon ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; bu molekülün; özellikle enzimde katlanma bozukluğuna yol açan mutasyon bulunan hastalarda, enzim aktivitesini artırdığı ve enzim replasman tedavisi ile birlikte kullanıldığında enzimi stabilize ettiği saptanmıştır (95).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1.Çalışma Tanımlamaları

##### 3.1.1.Semptom Sorgulama Listesi Oluşturulması

Çalışmaya alınacak hastaları belirlemek için Fabry hastalığı semptom sorgulama listesi (Şekil 6) oluşturulması planlandı. Bu listeyi oluşturmak için Mayo Clinic tarafınca kullanılan Fabry Hastalığı Test Algoritması ve Laney ve arkadaşları tarafınca yayınlanan Fabry Hastalığı Pratik Klavuzu göz önünde bulunduruldu (Şekil 7, Şekil 8) (4). Ayrıca Mehta ve arkadaşlarının (2) 366 Fabry hastasını incelediği, Eng ve arkadaşlarının (96) 1765 Fabry hastasını incelediği ve Hopkin ve arkadaşlarının (37) 352 çocuk Fabry hastasını incelediği çalışmalardaki verilerden yararlanıldı. Semptom sorgulama listesine göre en az 2 semptomu olan ve ailesinde böbrek (etyolojisi belirlenememiş böbrek yetmezliği) ve/veya kalp (etyolojisi belirlenememiş kalp hipertrofisi, artimi) hastalığı olanlar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma Kırıkkale Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi 06.07.2015 tarihinde 19/12 numaralı Etik Kurul Onayı alınarak yapıldı.

## FABRY HASTALIĞI SEMPTOM VARLIĞI DEĞERLENDİRME ANKETİ

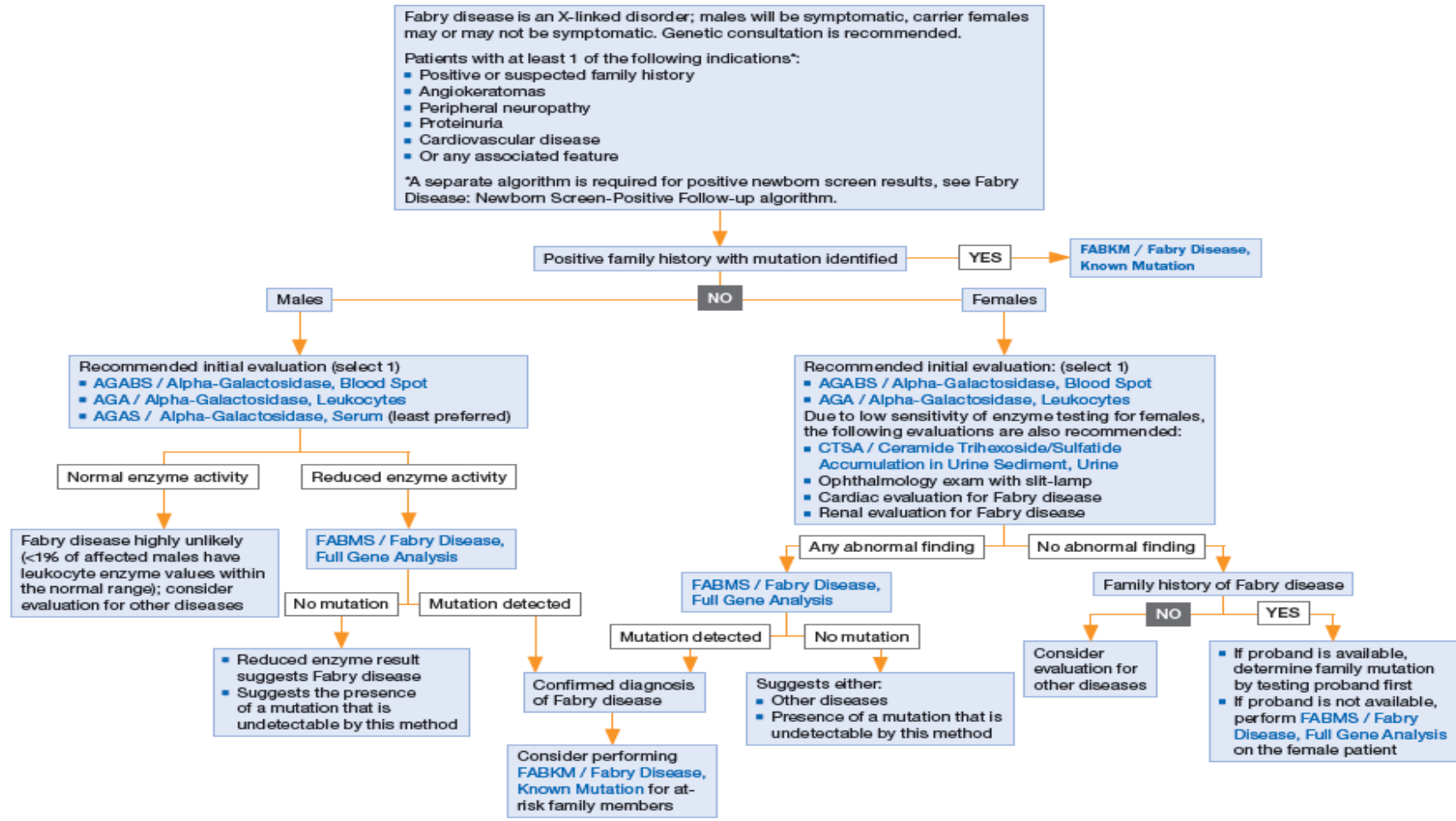
Hastanın Adı-Soyadı : Yaşı :  
Cinsiyeti : Şikâyeti :  
Başvurduğu Klinik : Vücut Ağırlığı :  
Şikayetin başlangıç zamanı : Boy :  
Kronik Bir hastalık var mı : BMI :  
Telefon :

### Aşağıdaki Şikayetlerin Sizde Olup Olmadığını Belirtiniz

1. Ellerde ve/veya ayaklarda yanma, uyuşma veya karıncalanma VAR YOK
2. Özellikle eller ve ayaklarda başlayıp vücudun diğer bölgelerine yayılan şiddetli ağrı VAR YOK
3. Açıklanamayan ateş VAR YOK
4. Sıcaklık artmasına rağmen az terleme VAR YOK
5. Sıcak ve soğuğa tahammülsüzlük VAR YOK
6. Egzersiz yapmada zorluk, günlük aktiviteleri yapmada zorluk VAR YOK
7. Mide ağrısı, bulantı, ishal, mide krampı, artmış bağırsak hareketleri veya kabızlık VAR YOK
8. Görme problemi (Katarakt, bulanık görme) VAR YOK
9. İnme/felç VAR YOK
10. Ailede kalp yetmezliği veya ritim bozukluğu olan birey VAR YOK
11. Ailede böbrek yetmezliği veya protein kaçağı olan birey VAR YOK
12. Özellikle göbekten dize kadar olan bölgede kırmızı veya pembe renkte küçük (kan toplanmasını andıran) uzun süredir var olan deri döküntüsü (Aşağıdaki örnek fotoğraflara benzer şekilde) VAR YOK



Şekil 6. Araştırmada kullanılan Fabry hastalığı semptom sorgulama listesi



Şekil 7. Mayo Clinic Fabry Hastalığı Test Algoritması

Test ANY patient who has:

1. A family history of Fabry Disease OR
2. Corneal verticillata (“whorls”) on slit lamp exam

In the absence of these two factors, test patients with at least two of the features below.

1. Decreased sweating (anhidrosis or hypohidrosis)
2. Reddish-purple skin rash in the bathing trunk area (angiokeratomas)
3. Personal and/or family history of kidney failure
4. Personal or family history of “burning” or “hot” pain in the hands and feet, particularly during fevers (acroparesthesias)
5. Personal or family history of exercise, heat, or cold intolerance.
6. Patients with sporadic or non-autosomal dominant (no male-to-male) transmission of unexplained cardiac hypertrophy

Şekil 8. Laney ve arakadaşlarının Fabry Hastalığı tanı algoritması (4)

### 3.1.2. Çalışma Grubu

01.08.2015-31.12.2015 tarihleri arasında Kırıkkale il merkezinde etyolojisi belirlenmemiş SDBY olan hastalar, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İç Hastalıkları, Dermatoloji, Nöroloji ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran ve Fabry hastalığı semptom listesine göre en az iki semptomu ve ailesinde böbrek ve/veya kalp hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerden çalışma öncesi yazılı onam formu alındı. Araştırma grubundaki 5160 hasta, Fabry Hastalığı semptom listesine göre değerlendirildi. 681 hastadan kan alındı. 5 hasta Fabry hastalığı tanısı aldı.

### 3.1.3 Hasta Kriterleri

#### 3.1.3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Kırıkkale ilinde yaşıyor olanlar
- 10 yaş ve üzeri olanlar
- Etiyolojisi belli olmayan SDBY olan ve diyalize giren tüm hastalar
- Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İç Hastalıkları, Dermatoloji, Nöroloji ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran, Fabry Hastalığı semptom listesine göre en az iki semptomu ve ailesinde böbrek ve/veya kalp hastalığı olan tüm hastalar

#### 3.1.3.2 Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

- Kırıkkale ili dışından başvuran hastalar
- Mevcut polikliniklere başvurup dahil edilme kriterlerine uymayan ve dahil edilme şikayetleri olmayanlar
- Belirtilen semptomlardan birisi olup, kesin olarak tanımlanmış kronik hastalığı (Diabet, hipertansiyon, etiyolojisi belirlenmiş böbrek yetmezliği) olanlar
- 10 yaş altında olanlar

### 3.2. Örnek Alınması ve Kullanılan Laboratuvar Sistemleri

01.08.2015-31.12.2015 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen tüm erkek bireylerde kuru kan ile  $\alpha$ -Gal A enzim aktivitesi ölçüldü. Enzim aktivitesi düşük saptanan bireylerde ek olarak GLA gen analizi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm kadın bireylerde ise enzim aktivitesi normal saptanabileceğinden hem  $\alpha$ -Gal A enzim aktivitesi ölçüldü hem de GLA gen analizi yapıldı.

$\alpha$ -Gal A enzim analizi için bireyin sağ veya sol el 4. parmağı distal falanksının palmar yüzü alkolle temizlendi ve alkol kuruduktan sonra bir lanset aracılığıyla parmak delindi. Daha sonra kan guthrie kağının belirli bir alanını dolduracak ve arka yüzüne geçecek şekilde emdirildi. Genel bilgiler kaydedildi (ad, soyad, yaşı, adres, telefon). Örnek yatay pozisyonda en az 3 saat kurumaya bırakıldı, tam olarak kuruduktan sonra örnek zarf içine konularak laboratuvara gönderildi.

GLA gen analizi için birey oturur pozisyonda iken kolu bir turnike ile sıkıldı. Kan alınacak ven belirlendikten sonra cilt alkolle temizlendi ve alkol kuruduktan sonra bir enjektör aracılığıyla venöz kan örneği alındı. 3 cc tam kan EDTA'lı tüpe alındı. Tüplerin içerisinde pıhtı oluşmaması için kan alınır alınmaz tüp 8-10 kez yavaşca alt üst edilerek karıştırıldı. Tüpün üzerine genel bilgiler (ad, soyad, yaşı, cinsiyet) kaydedildi. Daha sonra tüp soğuk zincir kullanılmadan aynı gün içerisinde laboratuvara gönderildi.

### **3.2.1. Laboratuvar İncelemeleri**

#### **Kuru Kanda Alfa galaktosidaz A Enzim Aktivitesi Analizi**

$\alpha$ -Gal A enzim analizi 4 metilumbeliferil- $\alpha$ -d-galaktopiranozid substrat kullanılarak fluorometrik olarak Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Metabolizma Laboratuvarı tarafından hizmet satın alınan Rotakim Delta Laboratuvarında ve Ankara Düzen Laboratuvarında ölçüldü. Sonuçlar  $\mu\text{mol/Lsaat}$  olarak değerlendirildi.



## Alfa galaktosidaz A gen mutasyonlarının tespiti

Alfa galaktosidaz A gen mutasyon analizi İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı.

DNA izolasyonları, bireylerden alınan 200 µl periferik kan örneklerinden, QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc.) kullanılarak yapıldı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) aşamasına kadar -20<sup>0</sup> C saklandı.

GLA geninin kodlayan 7 ekzonunu amplifiye etmek amacıyla 7 çift PCR primeri tasarlandı.

Her bir örnek için 7 PCR hazırlandı. Tablo 2'deki protokol kullanıldı.

**Tablo 2.** PCR hazırlama protokolü

İçerik	Reaksiyon başına miktar (µl)
dH <sub>2</sub> O	17,8
10x Tampon (Complete, Bioron Inc.)	2,5
dNTP karışımı, her biri 10mM	0,5
İleri Primer (5 µM)	1
Geri Primer (5 µM)	1
SuperHotTaq DNA Polimeraz (Bioron Inc.)	0,2
Kalıp DNA (20-50 ng/µl)	2
Toplam	25

PCR için termal döngü protokolü Tablo 3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3.** PCR için termal döngü protokolü

Sıcaklık (°C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	10:00	1
95	00:45	35
60	00:45	
72	00:45	
72	10:00	1
4	∞	1

PCR sonucunda ürün elde edilip edilemediği %2'lik agaroz jel elektroforezi kullanılarak kontrol edildi. PCR ürünlerinin bant uzunlukları Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** PCR ürünlerinin bant uzunlukları

<b>Ekzon</b>	<b>Bant uzunluğu (bp)</b>
1	401
2	709
3	427
4	630
5	375
6	559
7	496

Sekanslama reaksiyonundan önce PCR ürünlerinin pürifikasyonu yapıldı. Bu aşamada NucleoFast® 96 PCR kiti (MACHEREY-NAGEL GmbH) kullanıldı. Sekanslama protokolü Tablo 5'e göre yapılmıştır.

**Tablo 5.** Sekanslama protokolü

<b>Bileşen</b>	<b>Reaksiyon başına miktar (µl)</b>
dH <sub>2</sub> O	10,8
5x Reaksiyon Tamponu (Applied Biosystems Inc.)	4
BigDye 3.1 Reaksiyon Karışımı (Applied Biosystems Inc.)	2
Primer (İleri veya Geri) (5 µM)	1,2
PCR ürünü (pürifiye edilmiş)	2
Toplam	20

Sekans reaksiyonları hem ileri hem de geri primerler ayrı ayrı kullanılarak, çift yönlü olarak hazırlandı. PCR ürünleri termal döngü protokolü Tablo 6'ya göre yapıldı.

**Tablo 6.** PCR ürünleri için termal döngü protokolü

Sıcaklık ( <sup>0</sup> C)	Süre (dk:sn)	Döngü
95	00:20	50
50	00:25	
72	02:00	

Termal döngü aşaması tamamlandıktan sonra sekans reaksiyonları, ZR-96 DNA Sequencing Clean-up Kit (Zymo Research Corp.) kullanılarak ve üretici firmanın protokolüne uyularak pürifiye edildi. Pürifiye sekans ürünlerinin kapiller elektroforez işlemi ise, ABI 3130 (Applied Biosystems Inc.) kapiller elektroforez cihazı kullanılarak ve aynı şekilde üretici firma protokolüne uygun olarak gerçekleştirildi. İki genin ekzonları ve ekzon-intron bağlantıları, elde edilen elektroforegramların SeqScape 2.5.0 (Applied Biosystems Inc.) yazılımı kullanılarak analizi ile incelendi ve sekans varyasyonları tespit edildi.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

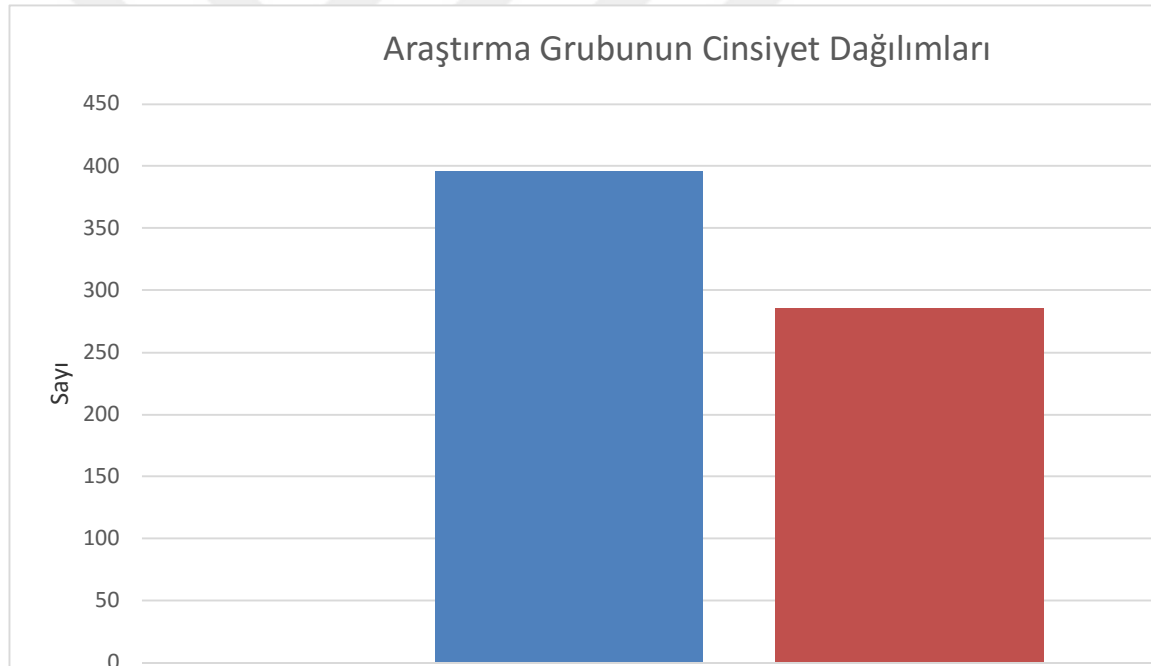
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. 2x2'den fazla gözlerde bonferroni düzeltmesi ve post-hoc analizler uygulandı. Verilerin normal dağılım göstermediği durumlarda 2'li gruplar Mann Whitney U testi ile, 2'den fazla gruplar ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

#### 4.1.1. Araştırma Grubu

Çalışmamıza katılmayı kabul eden ve kan aörneği alınan 681 bireyin 396'sı (%58,1) kadın, 285'i (%41,9) erkektir (Şekil 9).



Şekil 9. Araştırma Grubunun Cinsiyet Dağılımı

Ortalama yaş  $39,25 \pm 14,70$  yıl olup, minimum: 17, maksimum: 95 ve ortanca: 43 yıl olarak hesaplanmıştır.

#### 4.1.2. Fabry Hasta Grubu

Bu çalışmada saptanan Fabry hastalarının demografik özellikleri incelendiğinde 5 Fabry hastasının tamamının (%100) kadın olduğu gözlenmektedir.

Fabry hasta grubunun yaş ortalaması  $45,60 \pm 12,21$  yıl olup, minimum: 33, maksimum: 62, ortanca: 48 yıl olarak hesaplanmıştır.

Fabry hasta grubunun antropometrik değerlendirmesinde boy ortalaması  $159,60 \pm 3,84$  (Minimum: 154, Masimum 164, Ortanca: 160) cm; beden ağırlıkları ortalaması ise  $80,20 \pm 8,01$  (Minimum: 68, Masimum: 88, Ortanca: 82) kg'dır. Bu grubunun beden kitle indeksi [BKİ] ortalaması  $31,36 \pm 3,21$  (Minimum: 26,50, Maksimum: 35,20, Ortanca: 32,3)  $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7.** Fabry Hasta Grubunun Antropometrik Ölçümleri

	Ortalama	Minimum	Maksimum
Boy (cm)	$159,60 \pm 3,84$	154,00	164,00
Ağırlık (kg)	$80,20 \pm 8,01$	68,00	88,00
BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )	$31,36 \pm 3,21$	26,50	35,20

## 4.2. Semptomatolojik Değerlendirme

### 4.2.1. Araştırma Grubu

Araştırma grubunun başvuru Şikayetleri Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** Araştırma Grubunun Hastaneye Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Semptom	n	%
Ağrı	221	34,4
Döküntü	115	16,8
Böbrek Yetmezliği	77	11,3
Sivilce	65	9,5
Halsizlik	31	4,5

Araştırma grubunda başvuru sırasında mevcut olan semptomların sıklığı Tablo 9’da verilmiştir.

**Tablo 9.** Araştırma Grubunun Hastaneye Başvuruda Mevcut Semptomlarının Dağılımı

	SEMPTOM VAR		SEMPTOM YOK	
	n	%	n	%
Sıcak – Soğuğa Tahammülsüzlük	419	61,5	262	38,5
El ve Ayaklarda Karıncalanma	383	56,2	298	43,8
Aktivitelerde Zorlanma	346	50,8	335	49,2
El ve Ayak Ağrısı	339	49,8	342	50,2
Mide Ağrısı	335	49,2	346	50,8
İshal	335	49,2	346	50,8
Açıklanamayan Ateş	253	37,2	428	62,8
Az Terleme	215	31,6	466	68,4

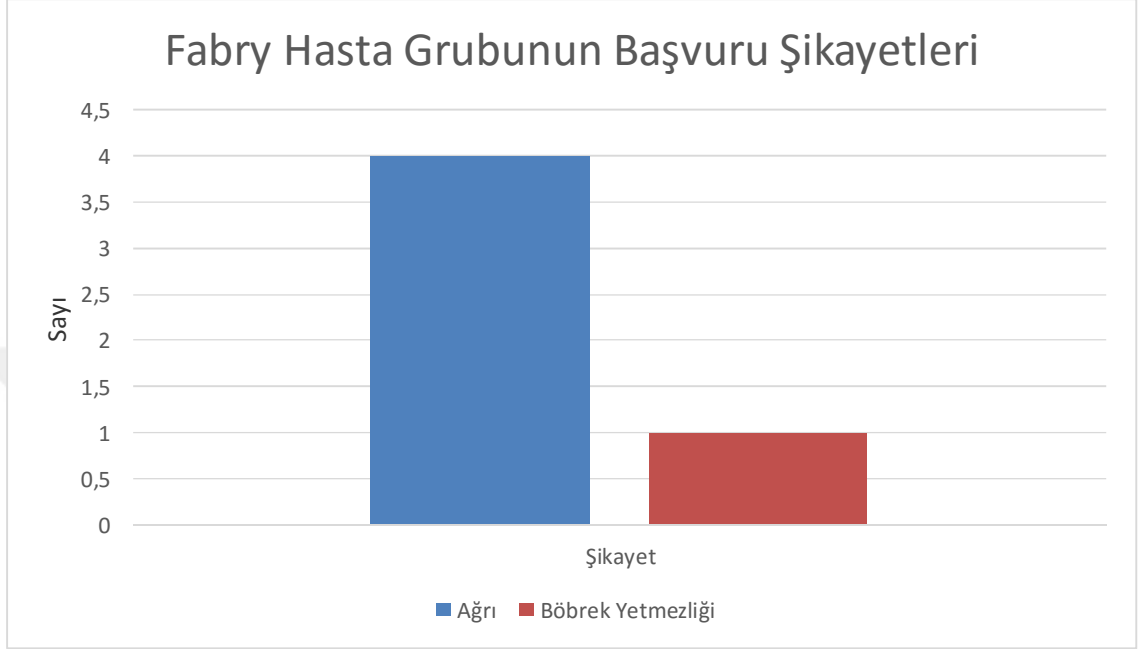
Yine araştırma grubunda görme problemleri 283 (%41,6), inme – felç 20 (%2,9), deri döküntüsü ise 26 (%3,8) bireyde gözlenmiştir. Araştırma grubunda 440 (%64,6) bireyin ailesinde kalp yetmezliği öyküsü saptanırken 368 (%54) bireyin ailesinde ise böbrek yetmezliği öyküsü olduğu belirlenmiştir. 127 bireyin ailesinde ise hem kalp yetmezliği hem de böbrek yetmezliği öyküsü olduğu belirlenmiştir (Tablo 10).

**Tablo 10.** Araştırma Grubunun Semptom Dağılımı ve Aile Öyküsü

	SEMPTOM VAR		SEMPTOM YOK	
	n	%	n	%
Görme Problemleri	283	41,6	398	58,4
İnme – Felç	20	2,9	661	97,1
Deri Döküntüleri	26	3,8	655	96,2
Kalp Yetmezliği Öyküsü	440	64,6	241	35,4
Böbrek Yetmezliği Öyküsü	368	54,0	313	46,0
Kalp ve Böbrek Yetmezliği Öyküsü	127	18,7	554	81,3

#### 4.2.2 Fabry Hasta Grubu

Fabry hasta grubu en fazla ağrı şikayeti ile başvurmuştur. 4 kişi (%80) ağrı şikayeti ile 1 kişi de (%20) böbrek yetmezliği şikayeti ile başvurmuştur (Şekil 10).



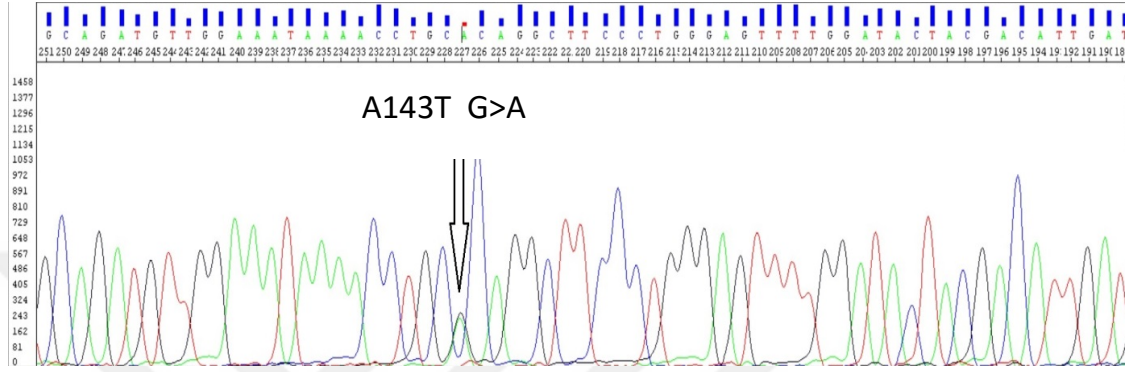
Şekil 10. Fabry Hasta Grubunun Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Hastalara uygulanmış olan anket formlarına göre Fabry hasta grubunun semptomları incelendiğinde el ve ayaklarda karıncalanma 5 kişinin tamamında (%100) tespit edilmiştir. Bunun yanında 4 kişide (%80) el ve ayaklarda ağrı, 3 kişide (%60) açıklanamayan ateş, 4 kişide (%80) az terleme, 2 kişide (%40) sıcak ve soğuğa tahammülsüzlük, 3 kişide (%60) aktivitelerde zorlanma, 4 kişide (%80) mide ağrısı ve ishal, 3 kişide (%60) görme problemleri, 1 kişide (%20) inme – felç, 1 kişide (%20) deri döküntüsü kaydedilmiştir. Fabry hasta grubunda 3 kişinin (%60) ailesinde kalp yetmezliği öyküsü saptanırken, 4 kişinin (%80) ailesinde ise böbrek yetmezliği mevcuttur.

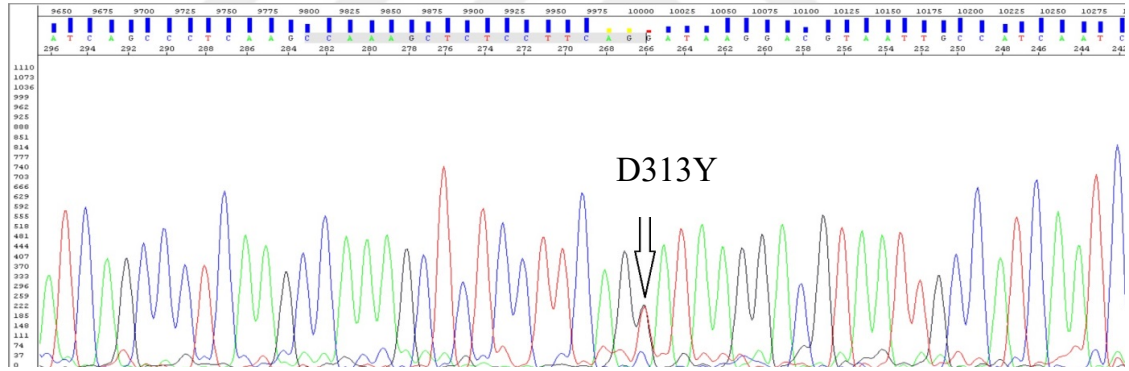


#### 4.2.1.1. Fabry Hasta Grubunun Değerlendirilmesi

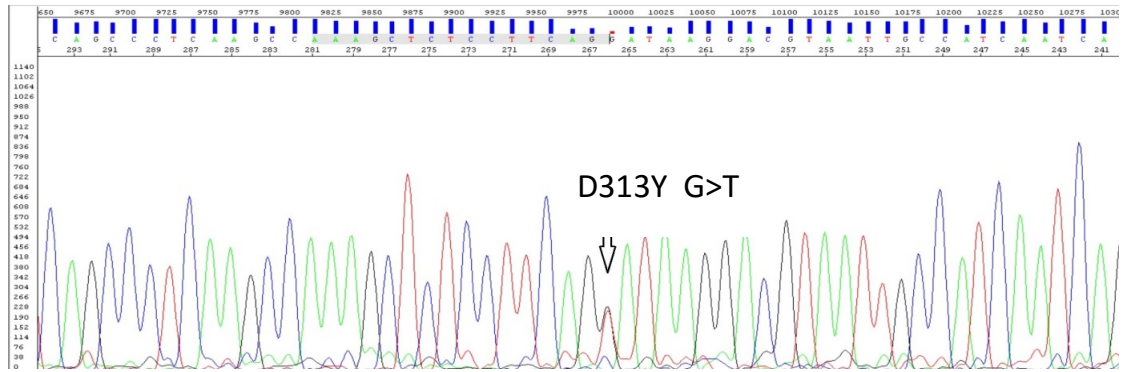
Çalışmamızda tanı alan 5 indeks Fabry olgusunun 1'inin (%20) p.A143T (c.427G>A) mutasyonu taşıdığı, 4'ünün (%80) ise p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu taşıdığı saptanmıştır. Hastaların mutasyon görüntüleri verilmiştir (Resim 10-14).



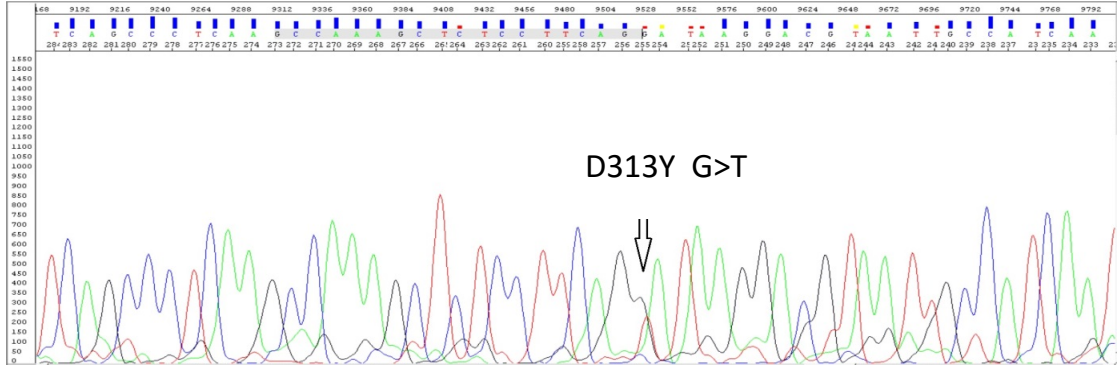
Resim 10. Birinci hasta mutasyon analiz görüntüsü



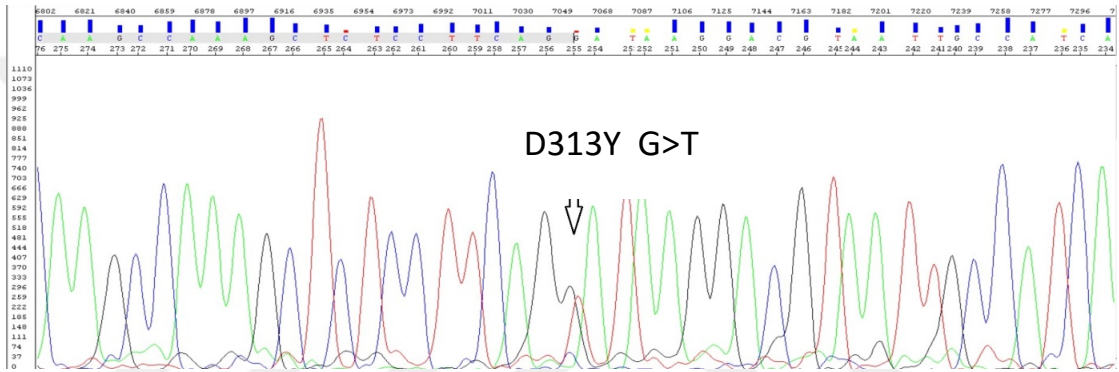
Resim 11. İkinci hasta mutasyon analiz görüntüsü



Resim 12. Üçüncü hasta mutasyon analiz görüntüsü

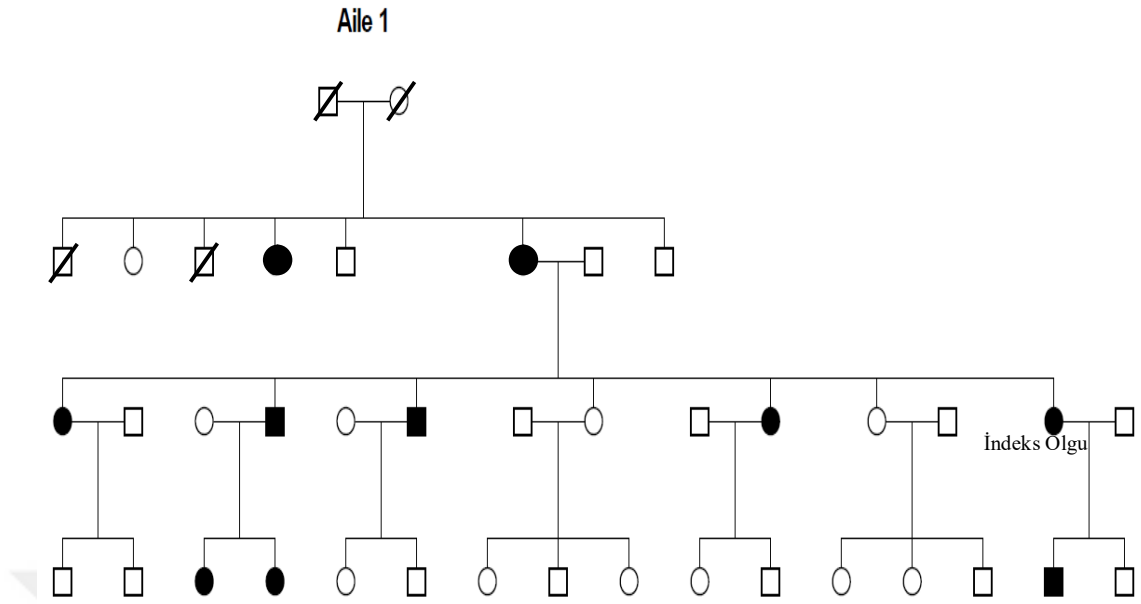


**Resim 13.** Dördüncü hasta mutasyon analiz görüntüsü



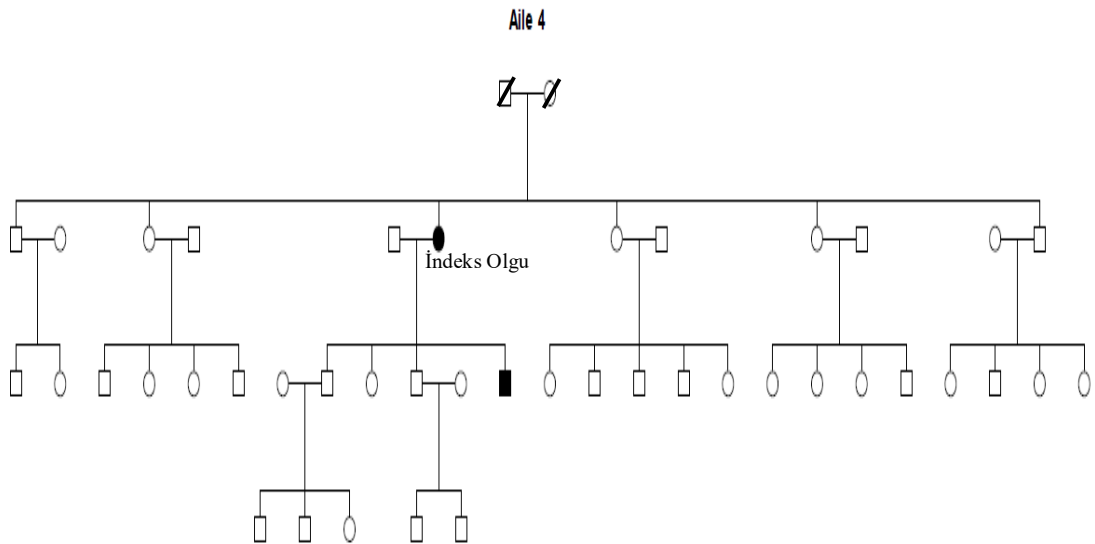
**Resim 14.** Beşinci hasta mutasyon analiz görüntüsü

5 indeks olgunun 3'ünün soy ağacı oluşturulmuş ve aile taraması yapılmıştır. 1. indeks Fabry hastasının aile taramasında indeks olguya ek olarak 9 kişide daha p.A143T (c.427G>A) mutasyonu saptanmıştır (Şekil 11).



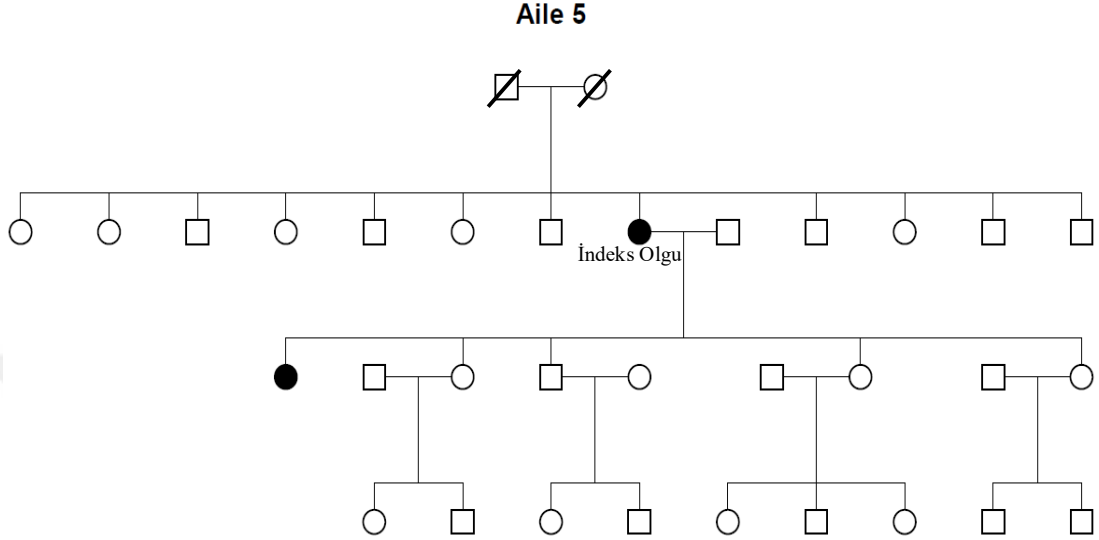
**Şekil 11.** Birinci indeks olgunun soyağacı

4. indeks olgunun soyağacı oluşturulmuş; fakat indeks olgunun henüz sadece bir erkek çocuğundan kan örneği alınabilmiştir. Bu kişide de p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu saptanmıştır (Şekil 12). Aile taraması devam etmektedir.



**Şekil 12.** Dördüncü indeks olgunun soyağacı

5. indeks olgunun soyağacı oluşturulmuş; fakat indeks vakanın henüz sadece iki kız çocuğundan kan alınabilmiştir. 1 kişide p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu saptanmıştır (Şekil 13). Aile taraması devam etmektedir.



**Şekil 13.** Beşinci indeks olgunun soyağacı

2. ve 3. indeks olgunun soy ağaçları, aileleri ile görüşmedikleri için oluşturulamamıştır. 2. olgunun bir çocuğunda p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu saptanmıştır. Fakat bu hasta kontrole gelmemiştir. 3. olgunun 2 çocuğundan yapılan analiz sonucu mutasyon saptanmamıştır.

4. ve 5. indeks olgunun aile taraması halen devam etmektedir. Bu ailelerde tespit edilen 2 hasta, çalışmamızın yazım aşamasında tespit edildiği için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Fabry hasta grubu üzerine yapılan bu bölümdeki analizlerde aile taraması yapılarak tespit edilen olgular da analizlere dahil edilmiştir. Fabry hasta grubunda 3 erkek (%20), 12 kadın (%80) birey bulunmaktadır. Yaş ortalaması  $39,6 \pm 15,5$  olarak hesaplanmıştır.

Hasta grubunun cinsiyet özelliklerinin semptomlar ile ilişkili olup olmadığını araştırmak için yapılan analizlerde cilt bulguları sorgulandığında kadınların %14,3'ünde mevcut iken erkeklerin hiçbirinde saptanmamıştır, iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Nörolojik bulgular (akroparestezi) incelendiğinde kadınların %100'ünde bulgu saptanırken erkeklerin %66,7'sinde nörolojik bulgu saptanmıştır, iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kalp bulguları (kardiyak hipertrofi, aritmi) karşılaştırıldığında kadınların %28,6'sında bulgu saptanırken erkeklerin hiçbirinde bulgu saptanmıştır, iki cinsiyet arasında kalp bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Kadınların %14,3'ünde renal bulgular (proteinüri, SDBY) saptanırken erkeklerin hiçbirisinde bulgu saptanmıştır, iki cinsiyet arasında renal bulgular yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların Cinsiyet Özellikleri İle Semptom İlişkisi

	Kadın				Erkek				P
	Semptom Var		Semptom Yok		Semptom Var		Semptom Yok		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cilt Bulgusu	1	14,3	6	85,7	—	—	3	100	1,00
Nörolojik Bulgu	7	100	0	0	2	66,7	1	33,3	0,30
Kalp Bulgusu	2	28,6	5	71,4	—	—	3	100	1,0
Renal Bulgu	1	14,3	6	85,7	—	—	3	100	1,0

Hasta grubundan toplanan verilerden sürekli değişken olarak değerlendirilen yaş ve semptom sayısı, enzim ölçümlerine uygulanan normal dağılım uygunluk testi sonucunda yaş ve semptom sayısı değişkenlerinin normal dağılım gösterdiği (Shapiro-Wilkis test  $p>0,05$ ), enzim ölçüm değerinin ise normal dağılım göstermediği (Shapiro-Wilkis test  $p<0,05$ ) belirlenmiştir.

Hasta grubunda yapılan analizlerde yaş değişkeni ile enzim değişkeni arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış ve iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir. Yine enzim miktarı ile semptom sayıları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan korelasyon analizinde iki değişken arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Yaş ile semptom sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hasta Grubu Yaş, Enzim Miktarı Ve Semptom Sayısı Analizleri

		Semptom Sayısı	Yaş	Enzim Miktarı
Yaş	p	0,19		
	r	0,55		
Enzim Miktarı	p		0,15	
	r		0,59	
Semptom Sayısı	p			0,06
	r			0,72

Hasta grubunun cinsiyet özellikleri ile enzim miktarı arasında yapılan analizlerde kadınlarda ortalama değer  $4,53 \pm 2,31 \mu\text{mol/Lsaat}$ , ortanca değer 3,60, minimum değer 2,50 maksimum değer 9,10 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde ise ortalama değer  $2,60 \pm 0,84 \mu\text{mol/Lsaat}$ , ortanca değer 2,60, minimum değer 2,00 maksimum değer 3,20 olarak saptanmıştır. Cinsiyet özellikleri açısından enzim miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo13).

Hasta grubunda saptanan mutasyon ile enzim miktarı karşılaştırıldığında p.A143T (c.427G>A) mutasyonu bulunduranlarda ortalama değer  $3,17 \pm 0,55$  ortanca değer 3,40 minimum değer 2,00 maksimum değer 3,60 olarak belirlenmiştir. p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu bulunan hastalarda ise ortalama değer  $7,30 \pm 2,69$  ortanca değer 8,60 minimum değer 4,20 maksimum değer 9,10 olarak tespit edilmiştir. İki farklı mutasyon bulunduran hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu bulunduran hastaların enzim miktarı p.A143T (c.427G>A) mutasyonu bulunduran hastaların enzim miktarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir (Tablo 13).

**Tablo 13.** Hasta Grubunun Cinsiyet ve Mutasyon Özelliklerine Göre Enzim Miktarları

	Ortalama	Ortanca	Minimum Değer	Maksimum Değer
Kadın	$4,53 \pm 2,31$	3,60	2,50	9,10
Erkek	$2,60 \pm 0,84$	2,60	2,00	3,20
p	0,845			
p.A143T(c.427G>A)	$3,17 \pm 0,55$	3,40	2,00	3,60
p.D313Y(c.937G>T)	$7,30 \pm 2,69$	8,60	4,20	9,10
p	0,009			

Fabry hasta grubunda mutasyon durumları incelendiğinde 10 kişi (%66,7) p.A143T (c.427G>A) mutasyonu taşıırken, 5 kişinin p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu taşıdığı saptanmıştır. Mutasyon durumuna göre hastaların semptomları karşılaştırıldığında el ve ayaklarda uyuşma-karınalanma p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 8 kişide (%80,0) görülürken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 5 kişide (%100) görülmüştür. El ve ayaklarda ağrı semptomu p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 6 kişide (%60,0) görülürken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 5 kişide (%100) tespit edilmiştir. Açıklanamayan ateş semptomu değerlendirildiğinde p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 8 kişide (%80,0) görülürken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 2 kişide (%40,0) kaydedilmiştir. Az terleme p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 5 kişide (%50,0) görülürken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 3 kişide (%60,0) kaydedilmiştir. Sıcak ve soğuğa tahammülsüzlük semptomu hasta grubunda p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 8 kişide (%80,0) görülürken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 2 kişide (%40,0) tespit edilmiştir.

Aktivitelerde zorlanma p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 6 kişide (%60,0) tespit edilirken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 2 kişide (%40,0) kişide kaydedilmiştir. Mide ağrısı ve ishal p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 7 kişide (%70,0) tespit edilirken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 4 kişide (%80,0) tespit edilmiştir. Görme problemleri p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda 5 kişide (%50) görülürken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda 2 kişide (%40,0) bulunmuştur. İnme ve anjiyokeratom p.A143T (c.427G>A) mutasyonunda hiçbir kişide tespit edilmezken p.D313Y (c.937G>T) mutasyonunda her iki semptomda 1 kişide (%40) kaydedilmiştir. Hastaların mutasyon durumları ile semptomları karşılaştırıldığında değerlendirilen semptomlar ile mutasyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 14, Tablo 15).



**Tablo 14.** Fabry Hasta Grubunda Mutasyon ile Semptom Sıklığı İlişkisi – 1\*

	El – Ayak Karıncalanma		El – Ayak Ağrısı		Açıklanamayan Ateş		Az Terleme		Sıcak Soğuğa Tahammülsüzlük			
	VAR		YOK		VAR		YOK		VAR		YOK	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
p.A143T(c.427G>A)	8	80	2	20	6	60	4	40	8	80	2	20
p.D313Y(c.937G>T)	5	100	—	—	5	100	—	—	2	40	3	60
p	0,52		0,23		0,25		1,00		0,25			

\*Satırlar karşılaştırılmıştır

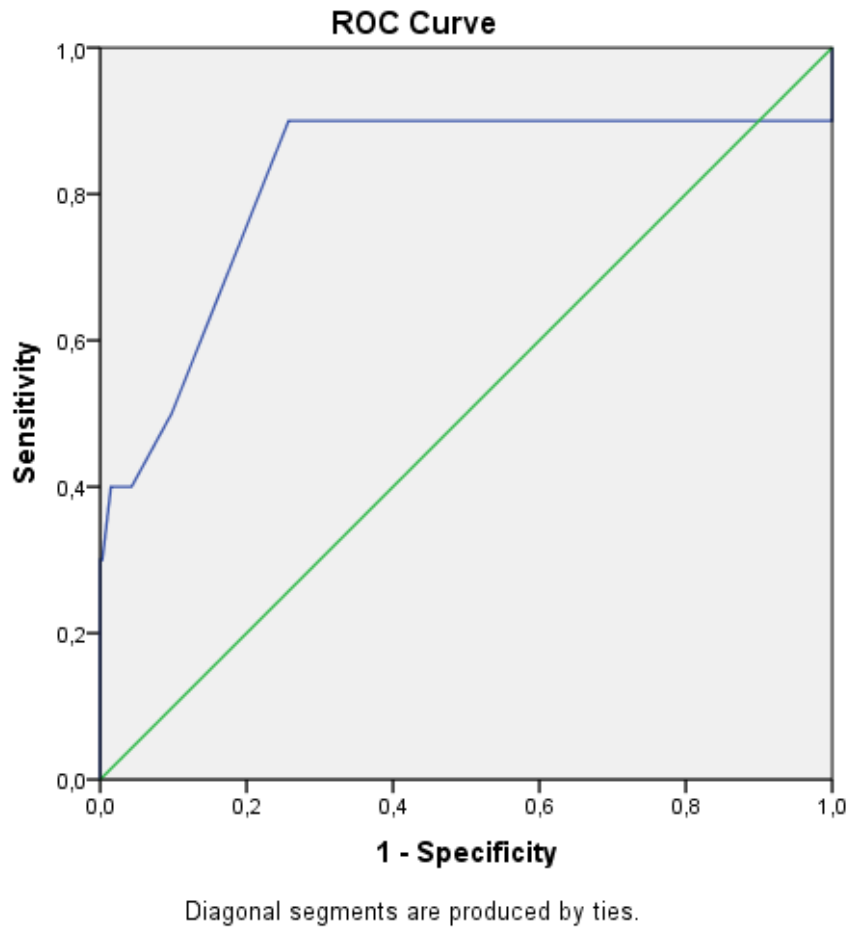
**Tablo 15.** Fabry Hasta Grubunda Mutasyon ile Semptom Sıklığı İlişkisi – 2\*

	Aktivitelerde Zorlanma		Mide Ağrısı İshal		Görme Problemi		İnme		Anjiyokeratom							
	VAR		YOK		VAR		YOK		VAR		YOK					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
p.A143T(c.427G>A)	6	60	4	40	7	70	3	30	—	10	100	—	10	100		
p.D313Y(c.937G>T)	2	40	3	60	4	80	1	20	2	40	3	60	1	20	4	80
p	0,60		0,23		0,25		0,33		0,33							

\*Satırlar karşılaştırılmıştır

Çalışmamıza alınan etyolojisi belirlenmiş SDBY hastaları değerlendirildiğinde 77 hastanın 1'inde p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu tespit edilmiştir. Çalışmamızda SDBY hastalarında 1/77 oranda Fabry hastalığı saptanmıştır.

Hastalık riskinin yüksek olduğu semptom sayısına ulaşmak için yapılan ROC analizinde hastalık şüphesi uyandıracak kesim noktası hesaplanmıştır. Çizilen ROC eğrisine göre optimal duyarlılık ve seçicilik değerlerini veren semptom sayısı hesaplanmıştır (Şekil 14).



Şekil 14. Semptom Sayısına Göre Çizilen ROC Eğrisi

Koordinat tablosuna göre optimal duyarlılık ve seçicilik değerlerini sağlayan semptom sayısı kesim değeri 5,5 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 16).

Semptom sayısı 5,5 kesim noktasının doğruluğunu kontrol etmek amacıyla yapılan analizlerde altın standart yöntem ile tanı alarak çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları oranlarıyla karşılaştırma yapılmıştır (Tablo 17).

**Tablo 16.** ROC Eğrisi Koordinatları

Kesim Noktası	Duyarlılık	1 – Seçicilik
3,5	0,90	0,99
4,5	0,90	0,60
5,5	0,90	0,25
6,5	0,50	0,09
7,5	0,40	0,04
8,5	0,40	0,01

**Tablo 17.** ROC Eğrisi ve Altın Standart Tanı Değerleri

			Altın Standart		Toplam
			Kontrol	Hasta	
Semptom Sayısı	Kontrol	Sayı	502	1	503
		Yüzde	99,8	0,2	100
	Hasta	Sayı	174	9	183
		Yüzde	95,1	4,9	100
Toplam		Sayı	676	10	686
		Yüzde	100	1,5	100

Çalışmamızda 8 hastaya ERT başlanmıştır. Bu hastalardan 2'si erkek, 6'sı ise kadındı. Tedavi başlanan 5 hastada p.A143T(c.427G>A) mutasyonu, 3 hastada ise p.D313Y(c.937G>T) mutasyonu tespit edilmiştir. p.D313Y(c.937G>T) mutasyonu saptanan bir hastada GİA öyküsü, bir hastada etyolojisi belirlenmemiş SDBY, diğer hastada ise etyolojisi belirlenmemiş sol ventrikül hipertrofisi bulunmaktaydı.

## 5. TARTIŞMA

Fabry hastalığının nadir görülüyor olması ve semptomatolojisindeki heterojen durum, hastalığın tanı almasını zorlaştırmaktadır. Semptom başlangıcı ile tanı alma zamanı arasında geçen uzun süre ise Fabry hastalığının kronik komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Fabry hastalığı tanısının mümkün olduğunca erken konabilmesi, tedavinin erken başlanmasına ve böylece hem hastaların yaşam kalitesinin bozulmasını hem de hastalığın ilerleyen dönemlerde son organ hasarı oluşturmasını önlemeye olanak verecektir.

Toplumda nadir görülen Fabry hastalığının tanı algoritması oluşturulması amacıyla gerçekleştirilen çalışmamızda; ellerde ve/veya ayaklarda yanma, uyuşma veya karıncalanma, özellikle ellerde ve ayaklarda başlayıp vücudun diğer bölgelerine yayılan şiddetli ağrı, açıklanamayan ateş, sıcaklık artmasına rağmen az terleme, sıcak ve soğuğa tahammülsüzlük, egzersiz ve günlük aktiviteleri yapmada zorluk, mide ağrısı (mide krampı, artmış bağırsak hareketleri), bulantı, ishal, görme problemi (katarakt, bulanık görme), özellikle göbekten dize kadar olan bölgede kırmızı veya pembe renkte küçük (kan toplanmasını andıran) uzun süredir var olan deri döküntüsü semptomlarından ve inme/felç geçirme öyküsünden en az ikisi ile birlikte ailede kalp yetmezliği veya ritim bozukluğu ve/veya ailede böbrek yetmezliği veya protein kaçağı öyküsü olan bireyler Fabry hastalığı açısından taranmıştır. Yaptığımız analizler bu semptom ve/veya aile hikayesinden en az altısına sahip olan bireylerin Fabry hastalığı için ileri derecede riskli olduğunu göstermektedir. Çok değişkenli regresyon analizinde; mide ağrısı, sıcaklık artmasına rağmen az terleme, özellikle ellerde ve ayaklarda başlayıp vücudun diğer bölgelerine yayılan şiddetli ağrı semptomu ve inme/felç geçirme öyküsü ile birlikte ailede böbrek ve kalp yetmezliği öyküsünün altısının da pozitif olması diğer değişkenlere göre daha riskli bulunmuştur.

Fabry hastalığı, prevalansı 1/40.000 ile 1/117.000 arasında olduğu varsayılan; fakat yüksek riskli hasta grupları tarandığında ve yenidoğan taramalarında prevalansın çok daha fazla olduğu tespit edilen bir hastalıktır.

Hwu ve ark. (97) Tayvan'da 171.977 yenidoğanı Fabry hastalığı açısından taramış ve erkeklerde 1/1237 (%0,08) oranında hastalık olduğunu tespit etmişlerdir. Tayvanda yapılan diğer 2 yenidoğan taramasında bu oran 1/1368 (%0,07) ve 1/2996 (%0,03) olarak saptanmıştır (98, 99). Zhang ve arkadaşları (100) yenidoğanlarda lizozomal depo hastalıklarını taradıklarında 1/3860 (%0,02) oranında Fabry hastalığı saptamışlardır. Yenidoğan taramalarında Fabry hastalığı, Macaristan'da 1/13341 (%0,007), Çin'de 1/7800 (%0,01), ABD'de 1/3000 (%0,03), İtalya'da ise 1/3100 (%0,03) oranında saptanmıştır (3, 4, 101).

Çalışmamızda ise 681 bireyin 5'inde (%0,73) hastalık tespit edilmiştir. Son 5 yılın verileri göz önüne alındığında Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre Türkiye'de yılda ortalama 1300000, Kırıkkale'de ise 3320 canlı doğum olmuştur. Bu veriler ışığında Kırıkkale'de yenidoğanlarda Fabry hastalığı taraması yapılması halinde 3320 yenidoğanın analiz edilmesi gerekmektedir. Bu da oldukça yüklü bir maliyet getirecektir. Bizim çalışmamızda kullandığımız yöntem ile semptomu olan bireyler taranmıştır. Bu yöntem ile sadece semptomu olan bireyler saptanabilse de, her indeks olgunun aile taraması ile henüz semptomu ortaya çıkmadan da hastalar belirlenebilmektedir. Belirlenen bu hastaların yakın izleme alınması, koruyucu uygulamalar açısından kuşkusuz çok önemlidir. Bu nedenle çalışmamızın çok önemli bir yöntem olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda D313Y mutasyonuna sahip kişiler hasta kabul edilmiştir. Bu mutasyon bazı araştırmacılar tarafından hastalık nedeni bir değişiklik olarak kabul edilirken (102,103), bazı araştırmacılar tarafından hastalık nedeni olmayabileceğine dair görüşler bildirilmiştir (104, 105). D313Y mutasyonu enzim aktivitesinde %60 oranında azalmaya neden olan bir değişikliktir ve pseudodeficiency aleli, olarak tanımlanmıştır. Bu değişiklik normal toplumda yaklaşık 1/200 sıklıkta (0,45/100) bildirilmiştir (106). Bu çalışmada D313Y mutasyonu olan kişilerde enzimin lizozomal

pH'da (pH 4.6) stabil olduğu ancak nötral pH'da (pH 7.4) aktivitesinin azaldığı rapor edilmiştir. Gaspar ve arkadaşlarının (107) 911 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada 7 olguda enzim aktivitesini düşük bulmuşlar ve bu 7 olgunun 2'sinde D313Y mutasyonu saptamışlardır. Bu çalışmada değişik çalışmalardaki insidanslar toplanmış ve D313Y mutasyonunun kendi çalışma toplumlarında normal toplumda görülme sıklığının 1,8-5,4 katı daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Baptista ve ark. (108) 364 stroke , 89 intraserebral hemoraji ve 14 serebral venöz tromboz olgusunda yaptıkları çalışmada, 12 hastada GLA mutasyonu bulduklarını, bunlardan 5 tanesinin D313Y mutasyonu olduğunu, bu vakaların enzim aktivitelerinin düşük olduğu bildirilmiştir. 400 kişilik kontrol grubunda ise bu değişiklik saptanmamıştır. Monserrat ve ark. (109) 508 hipertrofik kardiyomyopati hastasının 15'inde düşük  $\alpha$  gal-A aktivitesi tespit etmişler ve bu 15 hastanın 3'ünde D313Y mutasyonu saptamışlardır. Lenders ve ark. (110) 9 kişilik bir ailede 7 kişide D313Y mutasyonu tespit etmişlerdir. Mutasyon taşıyan 7 kişinin hepsinde manyetik rezonans görüntülemesinde (MRI) beyaz cevher lezyonu gözlenmiştir. Mutasyon saptanmayan 2 kişi de ise lezyon gözlenmemiştir. Bu değişiklik, literatür verilerine göre mutasyon taşıyanların tamamında değil ancak önemli bir kısmında klinik bulgulara neden olabildiğini düşündürmektedir.

Fabry hastalığının tedavi edilmediği takdirde hayatın ilerleyen dönemlerinde SDBY'ye neden olduğu göz önüne alınarak hemodiyaliz veya periton diyalizi tedavisi alan hastaların tarandığı birçok çalışma yapılmıştır. Japonya'da yapılan 6 farklı taramada sırasıyla 1/722 (%0,13), 6/514 (%1,1), 1/450 (%0,22), 5/696 (%0,71), 3/1024 (%0,29), 3/933 (%0,32) oranında hastalık saptanmıştır (35, 111-115). Bu oran ABD'de 9/1903 (%0,47), Hollanda'da 1/508 (%0,19), Avusturya'da 4/2480 (%0,16), Çek Cumhuriyeti'nde 5/3370 (%0,14), Belçika'da 3/922 (%0,32), Brezilya'da 2/558 (%0,35), Çin'de 2/1662 (%0,12), İspanya'da 7/911 (%0,76), Türkiye'de ise yapılan 2 çalışmada 2/888 (%0,22) ve 2/1136 (%0,17) saptanmıştır (22, 114). Litvanya, Kanada ve İngiltere'de yapılan SDBY hastalarının taramasında ise hastalık saptanmamıştır (117-119). Tüm bu çalışmaların verileri birlikte değerlendirildiğinde SDBY hastalarındaki Fabry hastalığı prevalansı 55/31566 (%0,17) olarak saptanmaktadır. Çalışmamızdaki etyolojisi belirlenmemiş SDBY olan hasta sayısı 77 (42 kadın, 35

erkek) idi. 1 kadın hasta Fabry hastalığı tanısı aldı. Bu hastanın p.D313Y(c.937G>T) mutasyonu taşıdığı saptandı. Çalışmamızda oran 1/77 (%1,29) olarak saptandı.

Fabry hastalığı yaşamın erken dönemlerinde inmeye ve/veya GİA'ya neden olabilmektedir. Bu nedenle erken yaşta inme geçiren bireyler Fabry hastalığı açısından risk grubundadır. İnme veya GİA geçiren bireylerin Fabry hastalığı açısından tarandığı çalışmalarda da hastalık prevalansının yüksek olduğu görülmüştür. Almanya'da yapılan bir çalışmada 721 inme geçiren hasta taranmış ve 28 (%3,8) Fabry hastası tespit edilmiştir (120). Bu oran Belçika'da 10/1000 (%1), Portekiz'de 12/493 (%2,4), ABD'de 10/558 (%1,8), Kanada'da 7/100 (%7), İsviçre'de 6/150 (%4) olarak tespit edilmiştir (121-125). 2013 yılında Rolfs ve ark. (126) 15 Avrupa ülkesini içeren çalışmalarında inme veya GİA geçiren, intrakranial veya subaraknoid kanama öyküsü olan veya serebral vaskülit olan 5023 bireyi taramışlar ve 23 kişiye Fabry hastalığı tanısı koymuşlardır. Yapılan bu en geniş kapsamlı çalışmada oran yaklaşık olarak %0,5 olarak saptanmıştır. Bizim sunduğumuz yöntem de en az belirli bir risk grubunu taramak kadar ve hatta daha efektif görünmektedir. Çalışmamızda inme veya GİA geçirme öyküsü olan 20 birey bulunmaktadır. Şimdiye kadar yapılmış olan diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında çalışmamızdaki birey sayısı düşük olmasına rağmen 1 kişide Fabry hastalığı tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki oran 1/20 (%5)'dir.

Shi ve ark. (127) yaptıkları bir metaanalizde inme hastalarında Fabry hastalığı prevalansının yüksek seyrettiğini ve genç yaşta Fabry hastalığının inme için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Bu ilişki açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmadığını saptamışlardır. Fabry hastalarında inme riskinin diğer inme risk gruplarından olan diyaliz hastaları ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalara göre de daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Daha önce de literatürde belirtildiği üzere semptomların başlangıcı ile Fabry hastalığı tanısı alma arasında geçen süre oldukça uzundur. Fabry hastalığının genç yaşta inme sıklığına olan artırıcı etkisi de göz önüne alındığında Fabry hastalarında tanıdaki gecikmenin engellenmesi için semptomatolojinin iyi tanınması gerekliliği ve bir tanı algoritmasının ihtiyacı net şekilde anlaşılmaktadır.

Fabry hastalığı kardiyovasküler tutulumla da karşımıza çıkabilir. Hayatın ilerleyen dönemlerinde sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir. Bu bilgi ışığında sol ventrikül hipertrofisi olan bireyler de tarama programlarına alınmıştır. Japonya’da 230 birey taranmış ve %3 oranda Fabry hastalığı tespit edilmiştir (128). İtalya’da %7, İspanya’da %1, Fransa’da %3 ve Danimarka’da %1 oranında etyolojisi belirlenmemiş sol ventrikül hipertrofisi olan bireylerde Fabry hastalığı saptanmıştır (36, 129-131). ABD’de 75 kişinin tarandığı bir çalışmada Fabry hastalığı saptanmazken (132), İngiltere’de 1386 sol ventrikül hipertrofisi olan bireyin tarandığı çalışmada 7 (%0,5) kişide saptanmıştır (133). Çalışmamızda da Fabry hastası olduğu belirlenen bir kadın hastada, kardiyolojik olarak ayrıntılı tetkikleri sol ventrikül hipertrofisi olduğunu göstermiştir.

Tüm bu yüksek riskli hasta gruplarının tarandığı çalışmalar değerlendirildiğinde inme veya GİA geçirmiş hasta gruplarında Fabry hastalığı prevalansının en yüksek (%7) olduğu görülüyor. Fakat Rolfs ve arkadaşları inme veya GİA geçiren, intrakranial veya subaraknoid kanama öyküsü olan veya serebral vaskülit olan 5023 hastayı kapsayan çalışmalarında ise bu oran %0,45 olarak verilmiştir (33). SDBY nedeni ile takip edilen hasta gruplarında yapılan taramalarda, bu oran ortalama %0,17’dir. Sol ventrikül hipertrofisi olan hasta gruplarında %3, yenidoğan taramalarında ise oran ortalama %0,04’tür. Bizim çalışmamızda ise %0,73 oranda Fabry hastalığı saptanmıştır. Diğer tarama programları ile karşılaştırıldığında ve toplumdaki Fabry hastalığı prevalansı göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda kullandığımız “Fabry hastalığı semptom sorgulama listesi” nin Fabry hastalığı tespitinde etkili ve kullanılabilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Mehta ve ark. (2) çalışmalarında 11 Avrupa ülkesinden 366 hastanın demografik ve klinik özelliklerini incelemişlerdir. Hastalarının çoğunda çoklu organ semptomları olduğunu, yalnızca 23 hastada tek organa bağlı semptom olduğunu belirtmişlerdir. En sık görülen semptomu nörolojik sistem bulgularından nöropatik ağrı olarak kaydettikleri çalışmalarında bunun ardından dermatolojik semptomları sık olarak saptamışlardır. Dermatolojik bulgular içinde de en sık anjiokeratom görüldüğünü kaydetmişlerdir. Yine sık görülen başka bir problem olarak renal bulguları ve bunların



içinde de en sık proteinüriyi saptamışlardır. Kardiyovasküler sistem bulgularından ise en sık anjina, aritmi, dispne ve sol ventrikül hipertrofisi görüldüğünü bildirmişlerdir. Fabry hastalığı tanısının semptom skalasının genişliği ve semptomların çeşitliliği nedeniyle çoğunlukla gözden kaçabildiğini belirttikleri çalışmalarında semptom başlangıç zamanı ile tanı zamanı arasında erkeklerde 13,7 kadınlarda ise 16,3 yıl vakit kaybedildiğini kaydetmişlerdir. Yine semptomlardaki çeşitlilik nedeniyle Fabry hastalarının yanlış tanı alabildiklerini belirtmişlerdir. Bu yanlış tanıları üzerine yaptıkları değerlendirmede Fabry hastalarının en yüksek oranda romatolojik hastalıklar / romatolojik ateş, artrit ve fibromiyalji sendromu, dermatomyozit, eritromelalji ve Osler sendromu ile izlendiklerini saptamışlardır.

Çalışmamızda da Mehta'nın çalışması ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ekstremitelerde ağrı ve uyuşma yüksek sıklıkla saptanmıştır, en yüksek oranda nörolojik bulgular saptanırken gastrointestinal sistem bulguları ve kardiyovasküler sistem bulguları bunları izlemektedir.

C. M. Eng ve ark. (20) ulaştıkları 1765 hasta verisi üzerinden Fabry hastalığı semptomatolojisini incelemişlerdir. Çalışmada kullandıkları veriler hemen hemen yarı yarıya Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden Fabry hastalarının verileridir. İlk bulgu olarak en sık nöropatik ağrıya ikinci sıklıkta ise deri lezyonlarına rastladıklarını belirtmişlerdir. Bunun ardından yine sık olarak cilt bulguları ve gastrointestinal bulguların sıklıkla görüldüğünü kaydetmişlerdir. Renal bulgular ve göz bulguları da çalışmalarında yine sık görülen semptomlar listesinde yer almaktadır. Eng ve ark.'da çalışmalarında semptomların başlangıç zamanı ile tanı alma zamanı arasında geçen uzun süreden bahsetmişlerdir. Kadınlarda 13 ile 32 yıl arasında erkeklerde ise 9 ile 23 yıl arasında süre geçtiğini saptamışlardır.

Sık görülen semptomlar açısından çalışmamızla uyumlu sonuçlar gözlenmektedir. En sık görülen bulguların nörolojik sistem bulguları olması, gastrointestinal sistem bulgularının sıklığı bizim çalışmamızla tutarlı sonuçlar olarak görülmektedir.

Hopkin ve ark. (134) 352 katılımcı ile yaptıkları çalışmalarında çocuk yaş grubunu da örneklemelerine dahil etmişlerdir. Semptom sıklıklarını incelediklerinde en sık nöropatik ağrı saptadıklarını ardından gastrointestinal sistem bulguları gözlemlediklerini belirtmişlerdir. Yine sık görülen bulgulardan biri olarak da anjiokeratomu kaydetmişlerdir. Semptomlar değerlendirildiğinde çalışmamızla uyumlu sonuçlar göstermektedir.

Arends ve ark. (135) yaptıkları çalışmalarında Fabry hastalığında yaşam kalitesini değerlendirmişlerdir. Fabry hastalarında yaşam kalitesinin genel popülasyona kıyasla daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yaşam kalitesi ölçeği uygulanmamış olmakla beraber sosyal yaşam üzerine etkili olabilecek ve genel sağlık durumunun göstergesi olarak kabul edilebilecek nörolojik sistem, gastrointestinal sistem bulguları sıklıkla kaydedilmiştir.

Terryn ve ark. (136) yaptıkları çalışmalarında Fabry hastalarında sol ventrikül hipertrofisi gelişme riskini normal popülasyondan yüksek olarak hesaplamışlardır. Geç Fabry hastalığı tanısı alan hastalarda yüksek oranda sol ventrikül hipertrofisi olduğunu belirlemişlerdir. Aynı hasta grubunun hipertansiyon ve hipertansiyona bağlı renal problemlerinin başladığını kaydettikleri çalışmalarından da anlaşılacağı üzere belirli semptomatoloji gösteren klinik vakalarda Fabry hastalığının akla gelmesi için çalışmamız ışık tutucu olacaktır.

Fabry hastalığında semptomatolojinin yaş gruplarına göre değişimini inceleyen Mehta (2) çocukluk çağında ağrı, anjiokeratom, periferik vazospazm, oftalmik problemler görülürken genç ve genç erişkin yaşlarda proteinüri, lipidüri, hematüri, ödem, ateş, anhidroz, lenfödem, egzersiz intoleransı ve 30 yaş ve sonrasında kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalıklarının görüldüğünü belirtmiştir. Semptomatolojideki bu ilerleme dikkate alındığında tanıdaki gecikmenin hastada her geçen gün Fabry hastalığının kronik komplikasyonlarının gelişimine yol açabileceği anlaşılmaktadır. İlerleyen yaşlarda oluşacak bu komplikasyonların kişinin yaşam kalitesinde bozulmaya, üretim gücünün düşmesine ve hatta olası erken ölümlere neden

olması da yüksek ihtimal olarak görünmektedir. Çalışmamızdan çıkardığımız sonuçlardan faydalanılarak yapılacak semptomatoloji değerlendirmesi Fabry hastalarında tanı gecikmesinin önüne geçmeye yardımcı olacak ve gelişebilecek olası kronik hastalıkların ve erken ölümlerin önlenmesine fayda sağlayacaktır.

Fujii ve ark. (137) çalışmalarında Fabry hastalığının yol açması olası renal sorunları göz önüne alarak hemodiyaliz hastalarında Fabry hastalığı prevalansını araştırmışlardır. Literatür bilgilerinde de normal popülasyondan yüksek saptandığını belirttikleri diyaliz hastalarında Fabry prevalansını kendi çalışmalarında da normal popülasyona göre yüksek bulduklarını kaydetmişlerdir. Fabry hastalığının bir diğer olası hedef sistemi olan kardiyovasküler sistem muayenesinde de diyaliz hastalarında bazı patolojiler saptadıklarını kaydetmişlerdir. Fabry hastalığı tanısı alan hastalarda aile bireylerinin taranmasını, hemodiyaliz hastalarında ayrıntılı kardiyovasküler muayene yapılmasını önermişlerdir. Fabry hastalarına uygulanan enzim tedavisi ile hastalarda kardiyak ve renal patolojilerin geciktirilebileceğini bu nedenle de hastaların erken tanı almasının büyük önemi olduğuna vurgu yapmışlardır. Çalışmamızdan yola çıkarak yapılacak değerlendirmeler ve oluşturulacak Fabry hastalığı tanı algoritması erken tanı ve komplikasyonların önlenmesinde büyük fayda sağlayacaktır.

Jain ve ark. (138) yaptıkları çalışmalarında Fabry hastalarında hipertansiyon, proteinüri sıklığını yüksek saptamışlardır ve hipertansiyon ilaç tedavisinin ve özellikle proteinüriye yönelik ilaç tedavisinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu sonuçlar Fabry hastalığı tanısındaki gecikmesinin önlenmesi ile birçok hastalık yükünün, tedavi yükünün önlenebileceğini bir kez daha göstermektedir.

Beck ve ark. (139) çalışmalarında Fabry hastalarına uygulanan enzim tedavisi üzerine çalışmışlardır. Enzim tedavisi alan Fabry hastaları ile enzim tedavisi almayan Fabry hastalarının renal ve kardiyovasküler patolojilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında renal fonksiyonların değerlendirilmesinde glomerüler filtrasyon hızını (GFR), kardiyovasküler durumun değerlendirilmesinde ise sol ventrikül kitlesini kullanmışlardır. Çalışmalarında enzim tedavisi alan ve almayan gruplardaki

katılımcıları ortalama 5 yıl boyunca izlemişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarında enzim tedavisi alan grupta renal fonksiyonlarda bozulmanın enzim tedavisi almayan gruba göre daha yavaş ilerlediğini saptamışlardır. Kardiyovasküler sistem değerlendirmesinde de enzim tedavisi alan grupta sol ventrikül hipertrofisinin enzim tedavisi almayan gruba göre daha yavaş geliştiğini belirlemişlerdir. Enzim tedavisi alan ve almayan iki grupta morbiditeyi karşılaştırdıklarında ise enzim tedavisi alan grupta morbidite gelişmesinin enzim tedavisi almayan gruba göre daha geç gerçekleştiğini saptadıklarını belirtmişlerdir. Mortalite değerlendirmesinde de enzim tedavisi alan grupta almayan gruba göre ölümlerin daha geç meydana geldiğini kaydetmişlerdir.

Kleinert ve ark. (140) çalışmalarında kontrolsüz hipertansiyonu olan Fabry hastalarında enzim tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. 2 yıllık izlem gerçekleştirdikleri çalışmalarında sonuç olarak hem sistolik kan basıncında hem de diyastolik kan basıncında anlamlı düzeyde düşüş kaydettiklerini belirtmişlerdir. Fabry hastalarında erken tanı alamamanın sonucu olarak gelişebilecek en ölümcül komplikasyonların nedeni olan hipertansiyonun kontrol altına alınmasında enzim tedavisinin başarısı tanıda geç kalınmış vakalar için umut verici bir yöntem olarak değerlendirilmelidir.

Politei ve ark. (141) enzim tedavisinin Fabry hastalığının en sık görülen semptomlarından olan gastrointestinal semptomları üzerine etkisini incelemişlerdir. Fabry hastalığının en büyük morbidite nedenlerinden biri olarak gösterdikleri gastrointestinal sistem semptomlarının aynı zamanda erken başlangıçlı seyrettiğini belirtmişlerdir. Enzim tedavisinin kardiyovasküler sistem problemleri ve renal problemlerin yanında gastrointestinal sistem semptomlarına da olumlu yönde etki ettiğini semptomlarda önemli düzeyde azalma tespit ettiklerini kaydetmişlerdir.

Fabry hastalığı açısından yüksek risk grubu olan birçok hasta grubu Fabry hastalığı açısından taranmıştır. Bu çalışmalar Fabry hastalığı sıklığının sanılanın aksine çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Fabry hastalığı açısından yüksek riskli hasta grupları üzerinde yapılan bu tarama çalışmaları, hastalığın görülme sıklığının

fazla olduğunu göstermekte; fakat bu çalışmalar ile tanı alan birçok hasta aslında geç tanı almaktadır. Çünkü SDBY, sol ventrikül hipertrofisi gibi durumlar genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde, hastalığın ileri evrelerinde görülmektedir. Ayrıca son organ hasarı geliştiğinde, hastanın ERT'den fayda görme ihtimali de önemli derecede azalmaktadır. Bu nedenle erken tanı koymak mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.

Çalışmamızda klinisyenlerin Fabry hastalığı tanısını geciktirmelerini önlemeye yardımcı olmak amacıyla semptomatolojik değerlendirme yapılmış ve Fabry hastalığı şüphesi uyandırması gereken durumlar analiz edilerek yorumlanmıştır. Ayrıca Fabry hastalığının dünya genelindeki prevalansı 1/40.000 ile 1/117.000 arasında olduğu varsayıldığında ve yenidoğan taramaları göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda çok daha yüksek bir oran saptanmıştır (%0,73). Çalışmamızda kullanılan yöntem, tanıdaki gecikmeyi minimize etmekte ve hastalığa tanı koymak için kullanışlı ve etkili olarak görülmektedir. Daha önce bu kapsamda yeterli çalışmanın bulunmaması ve bizim çalışmamızda hastalığın sıklığının beklenenin çok üstünde olması daha kapsamlı çalışmaların gerektiğini göstermektedir. "Fabry hastalığı semptom sorgulama listesi" nin kullanıldığı daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

Araştırmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır

- 1- Araştırma grubunda en sık hastaneye başvuru semptomu ağrı ve sıcak ya da soğuğa tahammülsüzlüktür. En sık gözlenen aile öyküsü kalp yetmezliği öyküsüdür. Fabry hasta grubunda en sık başvuru nedeni ağrı ve el ve ayaklarda karıncalanmadır.
- 2- Fabry hastalarının 1'inde (%20) p.A143T (c.427G>A), 4'ünde (%80) ise p.D313Y (c.937G>T) mutasyonu gözlenmiştir.
- 3- Çalışma süresince aile öyküleri incelenebilen indeks olguların ailelerinde de benzer mutasyonların bulunduğu görülmüştür.
- 4- Hastaların cinsiyetlerine göre mevcut bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Hastaların yaşları, enzim miktarları ve semptom sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).
- 5- Cinsiyete göre enzim düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenemezken ( $p>0.05$ ) mutasyon türü p.D313Y (c.937G>T) olan hastaların enzim düzeyleri p.A143T (c.427G>A) olan hastalardan daha yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
- 6- Mutasyon türüne göre semptom sıklıkları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).
- 7- Hastalık riskinin yüksek olduğu semptom sayısına ulaşmak için yapılan ROC analizi yapılmış, kesim değeri 5.5 bulunmuştur. Bu değer için duyarlılık %90, seçicilik ise %75 bulunmuştur.
- 8- Mide ağrısı, sıcaklık artmasına rağmen az terleme, özellikle ellerde ve ayaklarda başlayıp vücudun diğer bölgelerine yayılan şiddetli ağrı semptomu ve inme/felç geçirme öyküsü ile birlikte ailede böbrek ve kalp yetmezliği öyküsünün altısının da pozitif olması diğer değişkenlere göre daha riskli bulunmuştur.
- 9- Taramada hastaların %0.73'si, son dönem böbrek yetmezliği tanısı alan hastaların ise %1.29'u Fabry hastalığı tanısı aldığı görülmüştür.

## 7.KAYNAKLAR

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*. 1999;281(3):249-54.
2. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(3):236-42.
3. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tükel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *The American Journal of Human Genetics*. 2006;79(1):31-40.
4. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in Medicine*. 2014;17(5):323-30.
5. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *Journal of medical genetics*. 2010;47(4):217-22.
6. Sweeley CC, Klionsky B. Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid. *journal of Biological Chemistry*. 1963;238(9):PC3148-PC50.
7. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet*. 2008;372(9647):1427-35.
8. Carubbi F, Bonilauri L. Fabry disease: raising awareness of the disease among physicians. *Internal and emergency medicine*. 2012;7(3):227-31.
9. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *Journal of medical genetics*. 2001;38(11):769-75.
10. MacDermot K, Holmes A, Miners A. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of medical genetics*. 2001;38(11):750-60.

11. Aerts JM, Hollak C, Boot R, Groener A. Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 2003;358(1433):905-14.
12. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *The Journal of pediatrics*. 2004;144(5):S3-S14.
13. Merrill A, Schmelz E, Dillehay D, Spiegel S, Shayman J, Schroeder J, et al. Sphingolipids—the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology, and pathophysiology. *Toxicology and applied pharmacology*. 1997;142(1):208-25.
14. Hakomori S-i. Traveling for the glycosphingolipid path. *Glycoconjugate journal*. 2000;17(7-9):627-47.
15. Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annual review of biochemistry*. 1991;60(1):257-80.
16. O'Brien JS, Kishimoto Y. Saposin proteins: structure, function, and role in human lysosomal storage disorders. *The FASEB Journal*. 1991;5(3):301-8.
17. Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Berghe G, Walter JH. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*: Springer Science & Business Media; 2006.
18. Özkara HA, Topçu M. Sphingolipidoses in Turkey. *Brain and Development*. 2004;26(6):363-6.
19. Taaffé A. Angiokeratoma corporis diffusum: the evolution of a disease entity. *Postgraduate medical journal*. 1977;53(616):78-81.
20. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2006;8(9):539-48.
21. Kalkan Uçar S, Sozmen E, Duman S, Başçi A, Çoker M. Alpha-Galactosidase A Activity Levels in Turkish Male Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012;16(6):560-5.



- 22.Okur I, Ezgu F, Biberoglu G, Tumer L, Erten Y, Isitman M, et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: identification of new case with novel mutation. *Gene*. 2013;527(1):42-7.
- 23.Mechtler TP, Sary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet*. 2012;379(9813):335-41.
- 24.Brady R, Schiffmann R. *Pediatrics*2005.
- 25.Desnick R, Sweeley C. Fabry's disease: alpha-galactosidase A deficiency. *Metabolic basis of inherited disease*/[edited by] John B Stanbury[et al]. 1983.
- 26.Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35.
- 27.Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2005;94(s447):24-7.
- 28.Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human  $\alpha$ -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(1):9-16.
- 29.Kolodny EH, Pastores GM. CNS pathology and vascular/circulatory abnormalities in Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2006;95(S451):55-6.
- 30.Moore DF, Kanaski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *Journal of the neurological sciences*. 2007;257(1):258-63.
- 31.Oliveira JP. Staging of Fabry disease using renal biopsies. *Clinical therapeutics*. 2007;29:S15-S6.
- 32.Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(suppl 2):S134-S8.
- 33.Warnock DG, West ML. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2006;13(2):138-47.
- 34.Hopkin RJ, Bissler J, Grabowski GA. Comparative evaluation of  $\alpha$ -galactosidase A infusions for treatment of Fabry disease. *Genetics in Medicine*. 2003;5(3):144-53.
- 35.Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, et al. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype<sup>1</sup>. *Kidney international*. 2003;64(3):801-7.

- 36.Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna W, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2002;105(12):1407-11.
- 37.Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatric research*. 2008;64(5):550-5.
- 38.Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. 2002 Aug 5 [Updated 2013 Oct 17]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1292/>.
- 39.Orteu C, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes D, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(2):331-7.
- 40.Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson–Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *Journal of inherited metabolic disease*. 2001;24(7):715-24.
- 41.Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC neurology*. 2011;11(1):1.
- 42.Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maisonobe T, Caillaud C, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *International journal of clinical practice*. 2006;60(9):1053-9.
- 43.Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2005;33(2):164-8.
- 44.Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *The British journal of ophthalmology*. 2007;91(2):210-4.

- 45.Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 2005;94(447):15-8; discussion 9-0.
- 46.Cantor WJ, Butany J, Iwanochko M, Liu P. Restrictive cardiomyopathy secondary to Fabry's disease. *Circulation*. 1998;98(14):1457-9.
- 47.Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *European heart journal*. 2007;28(10):1228-35.
- 48.Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, et al. Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *American journal of hypertension*. 2006;19(8):782-7.
- 49.Politei JM, Capizzano AA. Magnetic resonance image findings in 5 young patients with Fabry disease. *The neurologist*. 2006;12(2):103-5.
- 50.Ginsberg L, Manara R, Valentine AR, Kendall B, Burlina AP. Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 2006;95(451):57-62.
- 51.Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, et al. Neurology of Fabry disease. *Internal medicine journal*. 2007;37(7):436-47.
- 52.Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(7):617-27.
- 53.Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(12):1447-53.
- 54.Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetova D, Dobrovolny R, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2007;30(5):790-9.
- 55.Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(9):654-62.

- 56.Orstavik KH. X chromosome inactivation in clinical practice. *Human genetics*. 2009;126(3):363-73.
- 57.Gupta S, Ries M, Kotsopoulos S, Schiffmann R. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine*. 2005;84(5):261-8.
- 58.Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *The American journal of cardiology*. 2005;96(6):842-6.
- 59.Deegan P, Baehner A, Romero M-ÁB, Hughes D, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *Journal of medical genetics*. 2006;43(4):347-52.
- 60.Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Molecular genetics and metabolism*. 2008;93(2):112-28.
- 61.Uyama E. [Fabry disease in light of recent review]. *Brain and nerve= Shinkei kenkyu no shinpo*. 2008;60(11):1235-44.
- 62.Galanos J, Nicholls K, Grigg L, Kiers L, Crawford A, Becker G. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Internal medicine journal*. 2002;32(12):575-84.
- 63.Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, Camfield PR, Burley J. Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease. *Psychiatric genetics*. 2004;14(4):199-201.
- 64.Romeo G, D'Urso M, Pisacane A, Blum E, De Falco A, Ruffilli A. Residual activity of  $\alpha$ -galactosidase A in Fabry's disease. *Biochemical genetics*. 1975;13(9-10):615-28.
- 65.Ogawa K, Sugamata K, Funamoto N, Abe T, Sato T, Nagashima K, et al. Restricted accumulation of globotriaosylceramide in the hearts of atypical cases of Fabry's disease. *Human pathology*. 1990;21(10):1067-73.

66. Nagao Y, Nakashima H, Fukuhara Y, Shimmoto M, Oshima A, Ikari Y, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in late-onset variant of Fabry disease with high residual activity of  $\alpha$ -galactosidase A. *Clinical genetics*. 1991;39(3):233-7.
67. Scheidt Wv, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(6):395-9.
68. Moon JC, Sheppard M, Reed E, Lee P, Elliott PM, Pennell DJ. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2006;8(3):479-82.
69. Colucci WS, Lorell BH, Schoen FJ, Warhol MJ, Grossman W. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy due to Fabry's disease. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(15):926-8.
70. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatrica*. 2005;94(s447):51-4.
71. Shabbeer J, Robinson M, Desnick RJ. Detection of  $\alpha$ -galactosidase a mutations causing fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Human mutation*. 2005;25(3):299-305.
72. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3'untranslated region. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1988;85(11):3903-7.
73. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. *Nucleic acids research*. 1989;17(8):3301.
74. Vetrie D, Bobrow M, Harris A. Construction of a 5.2-megabase physical map of the human X chromosome at Xq22 using pulsed-field gel electrophoresis and yeast artificial chromosomes. *Genomics*. 1993;15(3):631-42.
75. Srivastava AK, McMillan S, Jermak C, Shomaker M, Copeland-Yates SA, Sossey-Alaoui K, et al. Integrated STS/YAC physical, genetic, and transcript map of human Xq21. 3 to q23/q24 (DXS1203–DXS1059). *Genomics*. 1999;58(2):188-201.

76. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, Shabbeer J, Astrin KH, Eng CM, et al. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry disease. *Molecular Medicine*. 1999;5(12):806.
77. Germain DP, Shabbeer J, Cotigny S, Desnick RJ. Fabry disease: twenty novel alpha-galactosidase A mutations and genotype-phenotype correlations in classical and variant phenotypes. *Molecular Medicine*. 2002;8(6):306.
78. Shabbeer J, Yasuda M, Luca E, Desnick RJ. Fabry disease: 45 novel mutations in the  $\alpha$ -galactosidase A gene causing the classical phenotype. *Molecular genetics and metabolism*. 2002;76(1):23-30.
79. Rodríguez-Marí A, Coll MJ, Chabás A. Molecular analysis in Fabry disease in Spain: fifteen novel GLA mutations and identification of a homozygous female. *Human mutation*. 2003;22(3):258-.
80. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the  $\alpha$ -galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *Journal of molecular medicine*. 2005;83(8):647-54.
81. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JE, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PloS one*. 2007;2(7):e598.
82. Schiffmann R, Kopp JB, Austin III HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(21):2743-9.
83. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff C, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *Journal of inherited metabolic disease*. 2003;26(7):617-27.
84. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney international*. 2002;62(6):1933-46.

85. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007;146(2):77-86.
86. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of Cardiac Function During Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease A Prospective Strain Rate Imaging Study. *Circulation*. 2003;108(11):1299-301.
87. Guffon N, Fouilhoux A. Clinical benefit in Fabry patients given enzyme replacement therapy—a case series. *Journal of inherited metabolic disease*. 2004;27(2):221-7.
88. Hilz M, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A $\delta$ -, and A $\beta$ -nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology*. 2004;62(7):1066-72.
89. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle & nerve*. 2003;28(6):703-10.
90. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *Journal of inherited metabolic disease*. 2003;26(8):787-94.
91. Hoffmann B, De Lorenzo AG, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *Journal of medical genetics*. 2005;42(3):247-52.
92. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *Qjm*. 2010;103(9):641-59.
93. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase- $\beta$ . *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(9):2609-17.

94. Ries M, Mengel E, Kutschke G, Kim K, Birklein F, Krummenauer F, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2003;26(4):413-4.
95. MARSDEN D. Chaperone Therapy for Fabry Disease. *The Journal of LSD*. 2010;2(1):45-.
96. Eng C, Fletcher J, Wilcox W, Waldek S, Scott C, Sillence D, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(2):184-92.
97. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c. 936+ 919G> A (IVS4+ 919G> A). *Human mutation*. 2009;30(10):1397-405.
98. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2009;CIRCGENETICS. 109.862920.
99. Scott CR, Elliott S, Buroker N, Thomas LI, Keutzer J, Glass M, et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(2):498-503.
100. Zhang XK, Elbin CS, Chuang W-L, Cooper SK, Marashio CA, Beauregard C, et al. Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry. *Clinical chemistry*. 2008;54(10):1725-8.
101. Wittmann J, Karg E, Turi S, Legnini E, Wittmann G, Giese A-K, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders in Hungary. *JIMD Reports-Case and Research Reports*, 2012/3: Springer; 2012. p. 117-25.
102. Froissart R, Guffon N, Vanier MT, Desnick RJ, Maire I. Fabry disease: D313Y is an alpha-galactosidase A sequence variant that causes pseudodeficient activity in plasma. *Mol Genet Metab*. 2003;80(3):307-14.
103. Van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, et al. A systematic review on screening for Fabry disease:



prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014;51(1):1-9.

104.Lenders M, Weidemann F, Kurschat C, Canaan-Kuhl S, Duning T, Stypmann J, et al. Alpha-Galactosidase A p.A143T, a non-Fabry disease-causing variant. *Orphanet journal of rare diseases.* 2016;11(1):54.

105.Niemann M, Rolfs A, Giese A, Mascher H, Breunig F, Ertl G, et al. Lyso-Gb3 Indicates that the Alpha-Galactosidase A Mutation D313Y is not Clinically Relevant for Fabry Disease. *JIMD reports.* 2013;7:99-102.

106.Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry disease: characterization of alpha-galactosidase A double mutations and the D313Y plasma enzyme pseudodeficiency allele. *Hum Mutat.* 2003;22(6):486-92.

107.Gaspar P, Herrera J, Rodrigues D, Cerezo S, Delgado R, Andrade CF, et al. Frequency of Fabry disease in male and female haemodialysis patients in Spain. *BMC medical genetics.* 2010;11:19.

108.Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *Journal of neurology.* 2012;259(6):1019-28.

109.Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, Hermida-Pirieta M, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Dec 18;50(25):2399-403

110.Lenders M, Duning T, Schelleckers M, Schmitz B, et al. Multifocal white matter lesions associated with the D313Y mutation of the  $\alpha$ -galactosidase A gene. *Plos One.* 2013;8(2):e55565. doi: 10.1371/journal.pone.0055565.

111.Utsumi K, Kase R, Takata T, Sakuraba H, Matsui N, Saito H, et al. Fabry disease in patients receiving maintenance dialysis. *Clinical and Experimental Nephrology.* 2000;4(1):49-51.

112.Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clinical and experimental nephrology.* 2005;9(3):228-32.

113.Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto V, Miyamura N, Nishida K, et al. Identification of Fabry's disease by the screening of  $\alpha$ -galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clinical nephrology.* 2005;64(4).

114. Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata K-i, et al. Prevalence and cardiovascular features of Japanese hemodialysis patients with Fabry disease. *American journal of nephrology*. 2009;30(6):527-35.
115. Nishino T, Obata Y, Furusu A, Hirose M, Shinzato K, Hattori K, et al. Identification of a novel mutation and prevalence study for Fabry disease in Japanese dialysis patients. *Renal failure*. 2012;34(5):566-70.
116. Walters B, Prichard M, McCardle H, Richards S, Bosch J, editors. Prevalence of reduced plasma alpha-galactosidase activity in a cohort of male patients on hemodialysis (HO) in the United States. annual meeting of the American College of Medical Genetics; 2002.
117. Maslauskienė R, Bumblyte I, Sileikiene E, Grazulis S, Laurinavicius A, Pleckaitis M, et al. [The prevalence of Fabry's disease among male patients on hemodialysis in Lithuania (a screening study)]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2006;43:77-80.
118. Andrade J, Waters PJ, Singh RS, Levin A, Toh B-C, Vallance HD, et al. Screening for Fabry disease in patients with chronic kidney disease: limitations of plasma  $\alpha$ -galactosidase assay as a screening test. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(1):139-45.
119. Wallin E, Clatworthy M, Pritchard N. Fabry disease: results of the first UK hemodialysis screening study. *Clinical nephrology*. 2011;75(6):506-10.
120. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *The Lancet*. 2005;366(9499):1794-6.
121. Brouns R, Sheorajpanday R, Braxel E, Eyskens F, Baker R, Hughes D, et al. Middelheim Fabry Study (MiFaS): a retrospective Belgian study on the prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic stroke. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(6):479-84.
122. Baptista MV, Ferreira S, Pinho-e-Melo T, Carvalho M, Cruz VT, Carmona C, et al. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke the PORTYSTROKE study—screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke*. 2010;41(3):431-6.

- 123.Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, Cole JW, Stern B, Dobbins M, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(1):78-81.
- 124.Dubuc V, Moore DF, Gioia LC, Saposnik G, Selchen D, Lanthier S. Prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2013;22(8):1288-92.
- 125.Sarikaya H, Yilmaz M, Michael N, Miserez A, Steinmann B, Baumgartner R. Zurich Fabry study—prevalence of Fabry disease in young patients with first cryptogenic ischaemic stroke or TIA. *European journal of neurology*. 2012;19(11):1421-6.
- 126.Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, et al. Acute Cerebrovascular Disease in the Young The Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2013;44(2):340-9.
- 127.Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. Prevalence of Fabry disease in stroke patients—a systematic review and meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014;23(5):985-92.
- 128.Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(5):288-93.
- 129.Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, Hermida-Prieto M, Garcia-Honrubia A, Perez I, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2399-403.
- 130.Havndrup O, Christiansen M, Stoevring B, Jensen M, Hoffman-Bang J, Andersen PS, et al. Fabry disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy: genetic screening needed for establishing the diagnosis in women. *European journal of heart failure*. 2010;12(6):535-40.
- 131.Hagege AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar-Chevreuil C, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart*. 2011;97(2):131-6.

132. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Jr., Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2005;352(4):362-72.
133. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease survey. *Heart*. 2011;97(23):1957-60.
134. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008;64(5):550-5.
135. Arends M, Hollak CE, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:77.
136. Terryn W, Cochat P, Froissart R, Ortiz A, Pirson Y, Poppe B, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(3):505-17.
137. Fujii H, Kono K, Goto S, Onishi T, Kawai H, Hirata K, et al. Prevalence and cardiovascular features of Japanese hemodialysis patients with Fabry disease. *Am J Nephrol*. 2009;30(6):527-35.
138. Jain G, Warnock DG. Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(1):c43-8.
139. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Molecular genetics and metabolism reports*. 2015;3:21-7.
140. Kleinert J, Lorenz M, Hauser AC, Becherer A, Staudenherz A, Fodinger M, et al. Measurement of renal function in patients with Fabry disease. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement*. 2005;94(447):19-23; discussion 9-10.

141. Juan P, Hernan A, Beatriz SA, Gustavo C, Antonio M, Eduardo T, et al. Fabry disease: multidisciplinary evaluation after 10 years of treatment with agalsidase Beta. JIMD reports. 2014;16:7-14.

